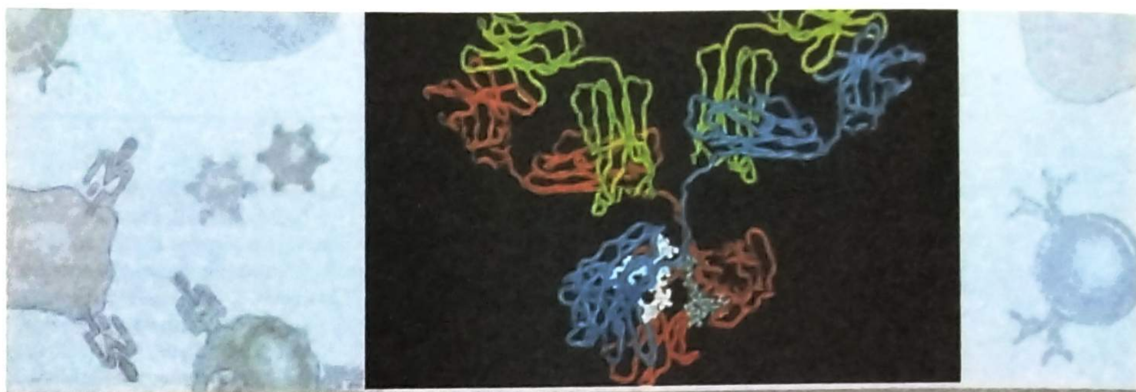
فصل
۵



آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها

آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌های در گردشی هستند که در مهره‌داران در پاسخ به تماس با ساختارهای بیگانه که آنتی‌ژن نامیده می‌شوند، تولید می‌گردند، و میانجی‌های ایمنی همورال بر علیه همه انواع میکروب‌ها هستند. آنتی‌بادی‌ها بسیار متنوع بوده و در شناسایی ساختارهای مولکولی بیگانه بسیار اختصاصی عمل می‌کنند. از آنجا که این پروتئین‌ها به عنوان مولکول‌های در گردش محافظت کننده بر علیه توکسین دیفتری کشف شدند، در ابتدا آنتی توکسین نامیده شدند. پس از درک این موضوع که پروتئین‌های مشابهی در برابر مواد بسیاری، نه فقط سموم میکروبی، تولید می‌شوند این پروتئین‌ها به نام عمومی **آنتی‌بادی‌ها** (antibodies) نامیده شدند. سپس موادی که باعث تولید آنتی‌بادی می‌شوند یا توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند **آنتی‌ژن‌ها** (antigens) نامیده شدند. آنتی‌بادی‌ها، و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T (فصل ۷) دو دسته از مولکول‌هایی هستند که در سیستم ایمنی آداپتیو برای اتصال به آنتی‌ژنها به کار می‌روند (جدول ۱-۵). مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) نیز به آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل می‌گردند اما خصوصیات آنها بسیار متفاوت بوده و عملکرد آنها ارائه پپتیدها به پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T است نه پاسخ به آنتی‌ژن‌ها به طریقی که آنتی‌بادی‌ها و پذیرنده‌های سلول T (TCR)، که به ترتیب بر سطح لنفوسیت‌های B و T حضور دارند، عمل می‌کنند (فصل ۶ را ببینید). آنتی‌بادی‌ها تقریباً یک قرن پیش از شناخته‌شدن پذیرنده‌های آنتی‌ژنی روی سطح سلول‌های T، کشف شدند و این مولکول‌ها در مقایسه با مولکول‌های MHC و TCR، به طیف وسیع تری از ساختمانهای آنتی‌ژنی اتصال می‌یابند و قدرت تمایز بیشتری بین آنتی‌ژنهای مختلف و نیز قویترین نیروی اتصالی با آنتی‌ژنها را دارند. در این فصل ساختمان آنتی‌بادی و ویژگیهای اتصال آن به آنتی‌ژن شرح داده می‌شود.

آنتی‌بادی‌ها تنها توسط سلول‌های ردهٔ لنفوسیتی B ساخته می‌شوند و به دو صورت وجود دارند: آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء بر سطح لنفوسیت‌های B که به عنوان پذیرنده آنتی‌ژنی عمل می‌کنند و

جدول ۱-۵. ویژگی‌های اتصال آنتی‌ژن به مولکول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن در سیستم ایمنی

ویژگی	ایمونوگلبولین (Ig)	پذیرندهٔ سلول T (TCR)[a]
ناحیهٔ اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن	از سه CDR در دومین V_H و سه CDR در دومین V_L تشکیل شده است	از سه CDR در دومین‌های $V\alpha$ و سه CDR در دومین‌های $V\beta$ تشکیل شده است (در رایج‌ترین شکل TCR)
ماهیت آنتی‌ژنی که متصل می‌شود	ماکرومولکول‌ها (پروتئین‌ها، چربیها، پلی‌ساکاریدها) و مواد شیمیائی کوچک	کمپلکس‌های پپتید ـ MHC
ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی مورد شناسایی	شاخص‌های خطی و فضایی ماکرومولکول‌ها و مواد شیمیائی مختلف	شاخص‌های خطی پپتیدها، تنها تعداد کمی اسید آمینه پپتید به یک مولکول MHC اتصال می‌یابد
میل پیوندی (affinity) اتصال به آنتی‌ژن	K_d:۱۰$^{-۷}$-۱۰$^{-۱۱}$M؛ میل پیوندی متوسط Igها در جریان پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد	K_d:۱۰$^{-۵}$-۱۰$^{-۷}$M
سرعت اتصال و جداشدن	سرعت اتصال سریع ـ سرعت جداشدن متغیر	سرعت اتصال و جداشدن آهسته

a. ساختار و عملکرد مولکول‌های TCR به ترتیب در فصل ۷ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

علائم اختصاری: CDR، ناحیهٔ شاخص‌های مکمل؛ K_d، ثابت تجزیه؛ MHC، کمپلکس سازگاری بافتی اصلی؛ V_H، دومین متغیر زنجیرهٔ سنگین Ig؛ V_L، دومین متغیر زنجیرهٔ سبک Ig؛ $V\alpha$، $V\beta$، دومین‌های متغیر زنجیره‌های α و β مولکول TCR.

آنتی‌بادی‌های ترشحی، که عملکرد حفاظت علیه میکروب‌ها را دارند. شناسایی آنتی‌ژن توسط آنتی‌بادی‌های متصل به غشای سلول‌های B بکر، این لنفوسیت‌ها را فعال کرده و پاسخ ایمنی هومورال را آغاز می‌کند. سلول‌های B فعال شده، به پلاسماسل‌هایی تمایز می‌یابند که آنتی‌بادی‌های ترشحی با ویژگی‌های یکسانی را به همانند پذیرنده‌های آنتی‌ژنی ترشح می‌کنند. اشکال ترشحی آنتی‌بادی‌ها، در پلاسما (بخش مایع خون)، ترشحات مخاطی و در مایع میان بافتی حضور دارند. ***آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و همچنین به واسطهٔ عملکردهای اجرایی خود، به حذف آنتی‌ژن‌ها کمک می‌کنند.*** آنتی‌بادی‌های ترشح شده سموم میکروبی را خنثی کرده، از ورود و انتشار پاتوژن‌ها جلوگیری می‌کنند، و مکانیسم‌های اجرایی متعددی را جهت حذف آنتی‌ژن‌ها به راه می‌اندازند. همان‌طور که بعداً بحث خواهیم کرد، نواحی مختلف مولکول‌های آنتی‌بادی مسئول شناسایی آنتی‌ژن‌ها و همچنین بسیاری از عملکردهای اجرایی هستند، اما همهٔ اعمال آنتی‌بادی‌ها با شناسایی آنتی‌ژن اختصاصی آغاز می‌گردد.

حذف آنتی‌ژن اغلب به واکنش متقابل آنتی‌بادی با سایر اجزای سیستم ایمنی نیز نیازمند است که این اجزاء شامل مولکول‌هایی چون پروتئین‌های کمپلمان یا سلول‌هایی مثل فاگوسیت‌ها و ماست‌سل‌ها می‌باشند. اعمال اجرایی که توسط آنتی‌بادیها انجام می‌شوند عبارتند از: خنثی‌کردن میکروب‌ها یا فرآورده‌های سمی آنها، فعال‌کردن سیستم کمپلمان، اپسونیزه‌کردن پاتوژن‌ها به منظور افزایش فاگوسیتوز، سایتوتوکسیسیتهٔ سلولی با واسطه آنتی‌بادی که در آن آنتی‌بادیها سلول‌های عفونی شده را هدف قرار داده و جهت لیزشدن در اختیار سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی قرار می‌دهند و فعال‌شدن ماست‌سل توسط آنتی‌بادی جهت بیرون‌راندن کرم‌های انگلی. این اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها در فصل ۱۳ به تفصیل آمده است.

زمانی که خون جدا شده از افراد، پس از قرارگرفتن در لوله لخته می‌شود، آنتی‌بادی‌ها در بخش مایع موسوم به **سرم**

(serum) باقی می‌مانند. سرم فاقد فاکتورهای انعقادی (که در طی تشکیل لخته مورد استفاده قرار می‌گیرند) می‌باشد اما حاوی سایر پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشد. به سرمی که حاوی مقادیر قابل ملاحظه از ملکول‌های آنتی‌بادی برای اتصال به یک آنتی‌ژن خاص است معمولاً **آنتی‌سرم** (antiserum) گفته می‌شود. به مطالعه آنتی‌بادیها و واکنش آنها با آنتی‌ژن‌ها **سرم‌شناسی** (serology) اطلاق می‌گردد. غلظت مولکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص در سرم را اغلب می‌توان با رقیق‌کردن متوالی سرم و تعیین آخرین رقتی از سرم که بعد از آن دیگر اتصال آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی شناسایی نمی‌شود، مشخص کرد. این فرآیند تعیین غلظت مواد با استفاده از سنجش رقت‌های سریالی، تیتراسیون نامیده می‌شود و به غلظتی از آنتی‌بادی که با این روش تعیین می‌گردد، تیتر می‌گویند. تیترهای بالا از ملکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی برای آنتی‌ژن خاص نیازمند رقیق‌سازی بیشتر می‌باشد.

یک شخص ۷۰کیلوگرمی سالم و بالغ روزانه در حدود ۲ تا ۳ گرم آنتی‌بادی تولید می‌کند. تقریباً $\frac{۲}{۳}$ آنتی‌بادی‌های تولیدشده را آنتی‌بادیی به نام‌ایمونوگلبولین A (IgA) تشکیل می‌دهد که بیشتر آن از پلاسماسل‌های روده‌ای تولید شده و به درون لومن روده ترشح می‌شوند.

ساختار آنتی‌بادی

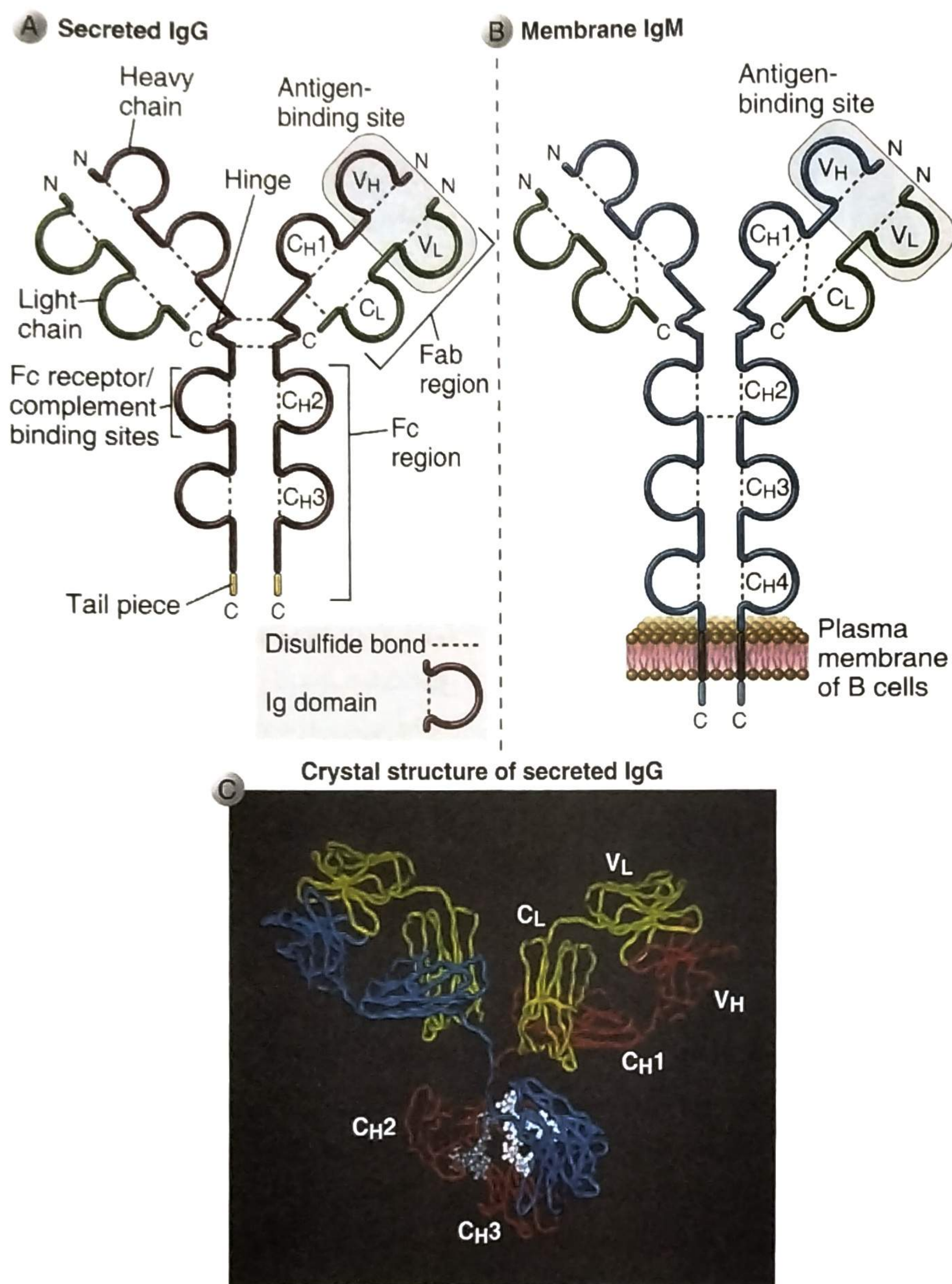
شناخت ساختار آنتی‌بادی‌ها، بینش خوبی از عملکرد آنتی‌بادی را فراهم نموده است. همچنین آنالیز ساختار آنتی‌بادی، پایه‌ای برای روشن شدن و توضیح مکانیسم‌های تنوع پذیرندهٔ آنتی‌ژنی فراهم آورده است، که به طور کامل در فصل ۸ مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

مطالعات اولیه در زمینه ساختار آنتی‌بادی‌ها بر روی آنتی‌بادی‌های خالص‌شده از خون افرادی که با آنتی‌ژن‌های گوناگونی ایمن‌شده بودند، انجام شد. با استفاده از این روشها، امکان تعیین دقیق ساختار آنتی‌بادی وجود نداشت زیرا در سرم آنتی‌بادی‌های مختلفی وجود دارند که هر یک توسط کلون‌های مختلف لنفوسیت‌های B که به نواحی (اپی توپ‌های) متفاوت یک آنتی‌ژن متصل می‌شوند، تولید می‌گردند. این مخلوط آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال نامیده می‌شوند. یک پیشرفت اساسی در زمینه تولید آنتی‌بادی‌ها که سبب روشن‌شدن ساختمان آنها شد، کشف بیماران مبتلا به مولتیپل‌میلوما، یک تومور مونوکلونال پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی، بود. این بیماران اغلب در خون و ادرارشان، مقادیر فراوانی از مولکول‌های آنتی‌بادی دارند که از نظر بیوشیمیایی کاملاً متشابه می‌باشند (به وسیلهٔ کلون سرطانی [neoplastic] تولید شده‌اند). ایمونولوژیست‌ها دریافتند که می توانند این آنتی‌بادی‌ها را خالص نمایند تا هموژن شوند و بعد آنها را تجزیه و تحلیل کنند. درک این موضوع که سلول‌های میلومایی یک نوع ایمونوگلبولین تولید می‌کنند، منجر به ابداع یک تکنولوژی بسیار مهم برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شد، که در این فصل توضیح داده می‌شود. دسترسی به جمعیت‌های همگنی از آنتی‌بادیها و پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی مونوکلونال، امکان آنالیز ساختاری دقیق مولکول‌های آنتی‌بادی و کلون‌کردن مولکولی ژن‌های آنتی‌بادی‌ها را تسهیل نمود. پیشرفت‌های عمده‌ای در درک ما از سیستم ایمنی آداپتیو به وجود آمده است.

ویژگی‌های کلی ساختار آنتی‌بادی

پروتئین‌های سرم یا پلاسما را می‌توان به طور فیزیکی بر اساس خاصیت حلالیتشان به دو گروه آلبومین و گلبولین تقسیم کرد و می‌توان آنها را بر اساس تفاوت در بار، به وسیلهٔ تکنیکی که الکتروفورز (electrophoresis) نامیده می‌شود، با دقت بیشتری از هم تفکیک کرد. در جداسازی الکتروفورتیک سرم یا پلاسما بیشتر آنتی‌بادیها از نظر سرعت حرکت در میدان الکتریکی در سومین گروه گلبولین‌ها قرار می‌گیرند، از این رو بر مبنای سومین حرف الفبای یونانی، **گاماگلبولین‌ها** نامیده می‌شوند (توجه شود که گاماگلبولین‌ها شامل تمام کلاس‌های آنتی‌بادی‌ها، که پیش از این توصیف شد، می‌باشند نه فقط کلاس IgG). نام رایج دیگر برای آنتی‌بادی با توجه به ایمنی بخش‌بودن قسمت گاماگلبولین سرم یا پلاسما، **ایمونوگلبولین (immunoglobulin [Ig])** است. در تمام قسمت‌های این کتاب واژه‌های *آنتی‌بادی* و *ایمونوگلبولین* به جای یکدیگر استفاده می‌شوند.

تمام مولکول‌های آنتی‌بادی خصوصیات ساختمانی یکسانی دارند اما در مناطق اتصال به آنتی‌ژن تفاوت‌های عمده‌ای را با یکدیگر نشان می‌دهند. این تفاوت‌ها در

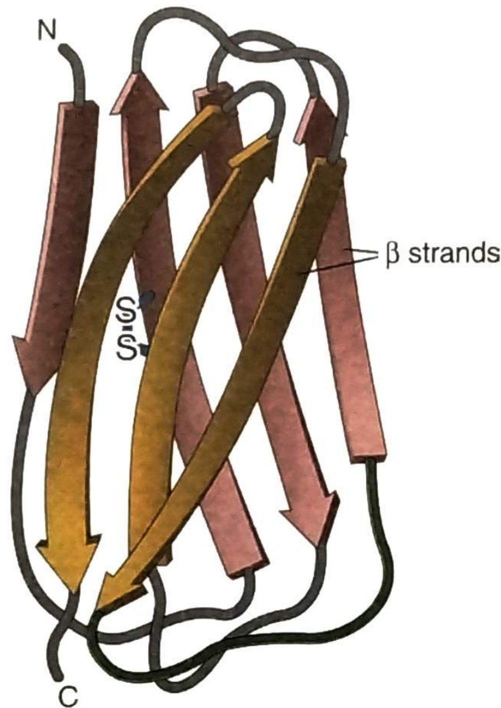


شکل ۱-۵. ساختار یک مولکول آنتی‌بادی. **A**. تصویر شماتیک یک مولکول IgG ترشحی. جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن از کنار هم قرارگرفتن دومین‌های متغیر زنجیره سبک (V_L) و زنجیره سنگین (V_H) تشکیل شده‌اند. نواحی ثابت زنجیره سنگین به نواحی دمی ختم می‌شوند. جایگاه اتصالی کمپلمان و پذیرنده F_C در مناطق ثابت زنجیره سنگین به طور تقریبی نشان داده شده است. **B**)تصویر شماتیک یک مولکول IgMغشائی بر سطح لنفوسیت **B**. مولکول IgM غشائی یک دومین ناحیه ثابت (C_H) از مولکول IgGبیشتر دارد و شکل غشائی آنتی‌بادی دارای بخش‌های غشاءگذر و درون سیتوپلاسمی در انتهای کربوکسیلی خود است که مولکول را به غشای پلاسمائی متصل می‌کند. **C**. ساختمان یک مولکول IgG انسان که به وسیله کریستالوگرافی اشعه X تعیین شده است. در این تصویر روبانی از مولکول ترشحی IgG، زنجیره‌های سبک به رنگ سبز و زنجیره‌های سنگین با رنگ‌های آبی و قرمز و کربوهیدرات‌هایی که به طورکووالان به پروتئین‌های زنجیره سنگین Ig متصل می‌باشند با رنگ خاکستری نشان داده شده‌اند. N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند. (Courtesy of Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine)

نواحی اتصال به آنتی‌ژن لازم است تا آنتی‌بادیهای مختلف توانایی اتصال به آنتی‌ژن‌های متعددی که از نظر ساختمانی با هم متفاوتند، را داشته باشند. در هر فرد میلیون‌ها کلون مختلف از سلول‌های B وجود دارد که هر یک از این کلون‌ها مولکول‌های آنتی‌بادی با جایگاه اتصال به آنتی‌ژن یکسان، ولی متفاوت از جایگاه اتصال آنتی‌بادی‌های تولید شده به وسیلهٔ سایر کلون‌ها، تولید می‌کنند. اعمال اجرایی و خواص فیزیکوشیمیایی مشترک آنتی‌بادی‌ها مربوط به قسمت‌هایی غیر از ناحیه اتصال به آنتی‌ژن است که تغییرات نسبتاً کمی را در بین آنتی‌بادی‌های مختلف دارند.

هر مولکول آنتی‌بادی یک ساختار مرکزی متقارن دارد که از دو زنجیره سبک یکسان و دو زنجیرهٔ سنگین یکسان تشکیل می‌شود (شکل ۱-۵). زنجیره‌های سبک و سنگین از یک سری واحدهای تکرارشونده و شبیه به هم، به طول تقریبی ۱۱۰ اسید آمینه تشکیل شده‌اند و به طور مستقل و به شکل کروی تا می‌خورند که به نام **دومین Ig** (Ig domain) ـ که در فصل‌های ۳ و ۴ معرفی شدند ـ نامیده می‌شوند. هر دومین ایمونوگلبولین از دو لایه صفحهٔ چین‌دار بتا (β-pleated sheet) تشکیل شده که هر لایه از سه تا پنج رشته از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی ناهمسو (antiparallel) تشکیل شده است (شکل ۲-۵). این دو لایه به وسیله یک پل دی‌سولفیدی کنار هم نگاه داشته می‌شوند و زنجیره‌های مجاور هر صفحهٔ β به وسیلهٔ حلقه‌های کوتاهی به هم متصل می‌شوند. اسید آمینه‌های بعضی از این حلقه‌ها بسیار متغیرند و برای شناسایی آنتی‌ژن مهم هستند که در این فصل شرح داده می‌شود.

زنجیره‌های سنگین و سبک هر دو دارای ناحیه متغیر (V) در انتهای آمینی خود هستند که در شناسائی آنتی‌ژن نقش دارند و در انتهای کربوکسی خود دارای ناحیه ثابت (C) هستند که نواحی C زنجیره‌های سنگین، برخی از اعمال اجرایی آنتی‌بادیها را انجام می‌دهند. منطقه متغیر زنجیره سنگین از یک دومین Ig و منطقه ثابت آن از سه یا چهار دومین Ig تشکیل شده‌اند. هر زنجیره سبک از یک دومین Ig ناحیه متغیر و یک دومین Ig ناحیه ثابت تشکیل شده است. مناطق متغیر را از این رو به این نام می‌خوانند که توالی‌های اسیدهای آمینه‌ای آنها، در میان آنتی‌بادی‌های ساخته شده توسط کلون‌های سلولی B



شکل ۲-۵. ساختار یک دومین ایمونوگلبولین. هر دومین از دو دسته از دستجات β که به صورت ناهمسو قرار دارند تشکیل شده است، زرد و قرمز، و صفحات چین خورده β را تشکیل می‌دهد که با یک باند دی‌سولفید به هم متصل شده‌اند. یک دومین C (ثابت) به صورت شماتیک نشان داده شده است که دارای ۳ و ۴ دسته β در هر دو صفحه است. N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

مختلف، متفاوت می‌باشد. منطقه متغیر یک زنجیره سنگین (V_H) در کنار منطقه متغیر یک زنجیر سبک (V_L) قرار گرفته و تشکیل جایگاه اتصالی آنتی‌ژن را می‌دهند (به شکل ۱-۵ نگاه کنید). از آنجایی که واحد ساختاری مرکزی هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین تشکیل شده، بنابراین هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دارای دو جایگاه اتصالی آنتی‌ژن می‌باشد.

دومین‌های ایمونوگلبولینی منطقه C دور از جایگاه اتصالی آنتی‌ژن قرار گرفته‌اند و در شناسایی آنتی‌ژن شرکت نمی‌کنند. مناطق C زنجیره سنگین با سایر مولکول‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی واکنش متقابل دارند و در نتیجه بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها، از طریق آنها انجام می‌شوند. به علاوه زنجیره سنگین به دو شکل که انتهای کربوکسی آنها متفاوت است، وجود دارد: یکی از آنها زنجیره

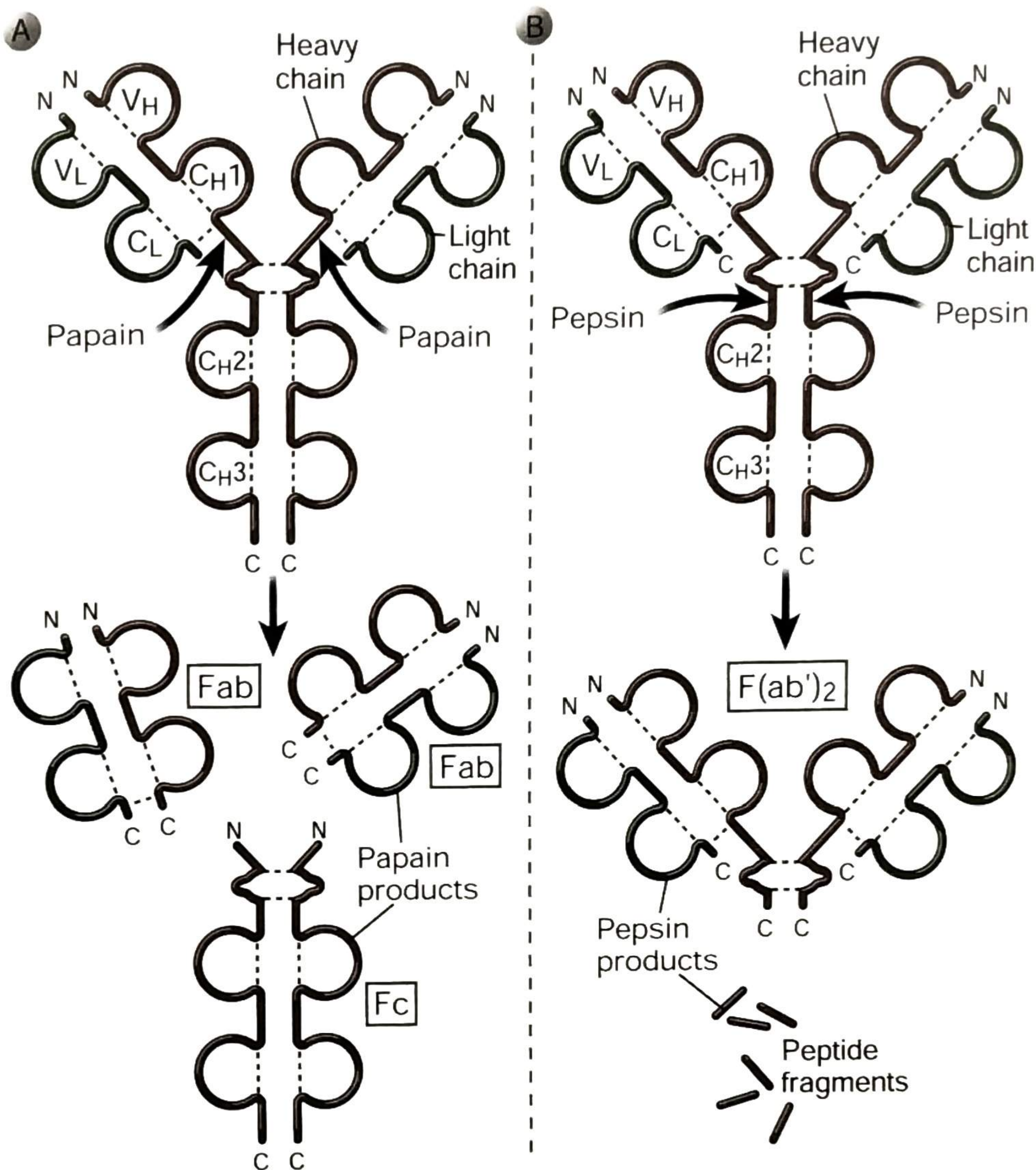
سنگین فرورفته در غشاء پلاسمایی لنفوسیت‌های B را در آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء تشکیل می‌دهد و شکل دیگر، تنها در آنتی‌بادی‌های ترشحی یافت می‌شود. مناطق C زنجیره‌های سبک در اعمال اجرایی شرکت نداشته و مستقیماً به غشای سلولی متصل نمی‌شوند.

واکنش‌های کووالان از نوع پیوند دی‌سولفیدی، زنجیره‌های سبک و سنگین را بهم متصل می‌کنند که این پیوندهای دی‌سولفیدی بین اسیدهای آمینه سیستئین در انتهای کربوکسی زنجیره سبک و دومین C_H1 زنجیره سنگین تشکیل می‌شوند. در اتصال زنجیره‌های سنگین و سبک برهم‌کنش‌های غیرکووالان بین دومین‌های V_H و V_L و نیز بین دومین‌های C_H1 و C_L شرکت دارند. دو زنجیره سنگین هر مولکول آنتی‌بادی به صورت کووالان و از طریق باندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند. انواع مختلفی از آنتی‌بادی‌ها وجود دارند که کلاس یا ایزوتایپ نامیده می‌شوند، که ساختارهای زنجیره سنگین متفاوت دارند و بعداً با جزئیات در این فصل بحث می‌شود. در ایزوتایپ IgG، این باندهای دی‌سولفید بین اسیدهای آمینه سیستئین در دومین‌های C_H2 نزدیک به ناحیه **تا نخورده‌ای** به نام **لولا (hing rgion)** که دومین C_H1 را به C_H2 وصل می‌کند تشکیل می‌شوند (که بعداً با جزئیات بیشتر در این فصل شرح داده می‌شود). در سایر ایزوتایپ‌ها محل قرارگیری باندهای دی‌سولفیدی ممکن است متفاوت باشد. واکنش‌های غیر کووالان در جفت‌شدن زنجیره‌های سنگین نیز شرکت دارند (مثل پیوند بین سومین دومین C_H [C_H3s]).

قسمت متصل شونده به آنتی‌ژن در یک ملکول آنتی‌بادی ناحیهٔ Fab می‌باشد، و انتهای کربوکسی که در اعمال اجرای آنتی‌بادی شرکت دارد ناحیهٔ Fc می‌باشد. این نواحی در ابتدا به وسیلهٔ پروتئولیز ملکول‌های IgG خرگوش شناسایی شد. در مولکول IgG ناحیه "لولا"ی بین دومین‌های C_H1 و C_H2 زنجیره سنگین حساس‌ترین منطقه برای شکست پروتئولیتیک می‌باشد زیرا این ناحیه تانخورده بوده و بنابراین جایگاه‌های پروتئولیتیک آن به راحتی در دسترس هستند. اگر IgG خرگوش تحت تأثیر آنزیم پاپائین در شرایط پروتئولیز محدود قرار گیرد، آنزیم بر روی ناحیهٔ لولا اثر گذاشته و مولکول IgG را به سه قطعه مجزا می‌شکنند (**شکل ۵-۳A**). دو قطعه از آنها کاملاً با هم مشابه بوده و شامل زنجیره سبک کامل (V_L و C_L) همراه با قطعهٔ V_H-C_H1 از زنجیره سنگین می‌باشند. هر یک از این قطعات شامل دومین‌های جفت‌شده V_H و V_L به نام **Fab** (قطعه اتصال به آنتی‌ژن، fragment, antigen binding) هستند و به همین دلیل ویژگی اتصال به آنتی‌ژن را در خود حفظ می‌کنند. سومین قطعه شامل دو پپتید مشابه حاوی دومین‌های C_H3 و C_H2 زنجیره سنگین می‌باشد که توسط پیوند دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند. این قطعه از IgG تمایل به بهم پیوستگی و متبلورشدن به صورت یک شبکه را دارد و در نتیجه F_C (قطعه بلورین [fragment, crystallizable]) نامیده می‌شود. هنگامی که از آنزیم پپسین به جای آنزیم پاپائین برای شکستن IgG خرگوش تحت شرایط هضم محدود استفاده شود، عمل پروتئولیز دور از ناحیه لولا اتفاق افتاده و موجب تولید یک قطعه IgG به نام $F(ab')_2$ همراه با ناحیه لولا و پیوند دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای دست نخورده و سالم و دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن مشابه می‌شود (شکل ۵-۳,B).

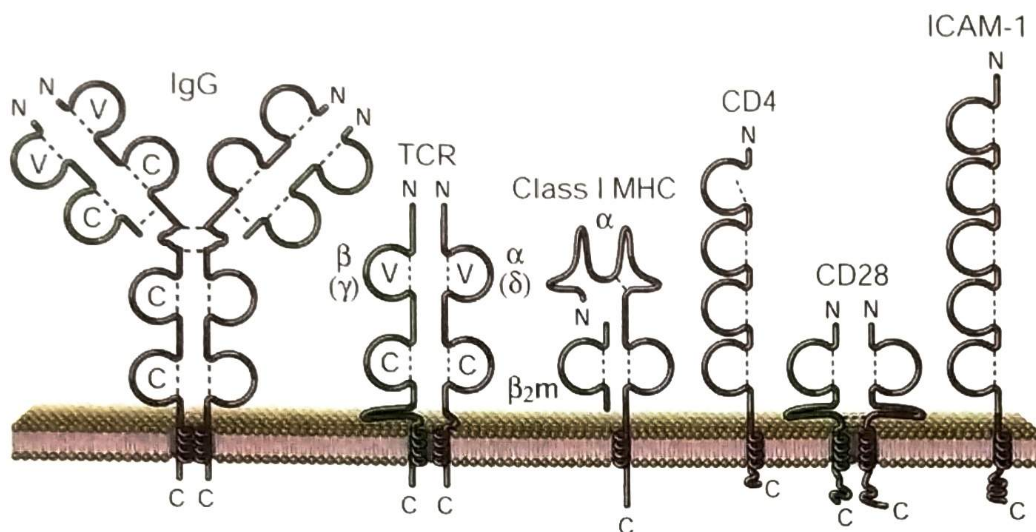
سازمان‌یابی اساسی مولکول آنتی‌بادی که از تجربیات پروتئولیز IgG خرگوش استنتاج شده، در مورد تمامی مولکول‌های Ig از همه ایزوتایپ‌ها و همه گونه‌ها صدق می‌کند، و واژه‌های Fab، $F(ab')_2$ و Fc به طور گسترده‌ای برای توصیف این نواحی مختلف از آنتی‌بادی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در واقع، این تجربیات اولین مدارک را دال بر این که اعمال شناسایی آنتی‌ژن و اعمال اجرایی مولکول‌های Ig از لحاظ فضایی جدا از هم قرار گرفته‌اند، فراهم کرده‌اند.

بسیاری از پروتئین‌های دیگر در سیستم ایمنی، و همچنین بسیاری از پروتئین‌هایی که عملکردهای ایمونولوژیکی شناخته شده‌ای ندارند دارای دومین‌هایی با ساختار تاخوردگی Ig هستند و دارای دو صفحهٔ β کنار هم هستند که توسط یک پل دی‌سولفیدی به هم متصل می‌باشند. تمام مولکول‌هایی که دارای این نوع دومین هستند متعلق به **ابرخانوادهٔ Ig** بوده و تصور می‌شود که تمام قطعات ژنی کدکنندهٔ دومین‌های Ig این مولکول‌ها از یک ژن اجدادی منشأ گرفته‌اند. دومین‌های Ig براساس نزدیک‌بودن هومولوژی به هر کدام از دومین‌های Ig V یا Ig C به شبه V (V-like) و شبه C (C-like) تقسیم‌بندی می‌شوند. دومین‌های V در مقایسه با دومین‌های C از پلی‌پپتید



شکل ۳-۵. قطعات حاصل از پروتئولیز یک مولکول IgG. مطالعات اولیه در مورد ویژگی‌های قطعات پروتئولیتیک Ig خرگوش، دیدگاه مهمی نسبت به ویژگی‌های ساختاری کلی همه مولکول‌های Ig را ایجاد کرد. مولکول‌های IgG خرگوش بوسیله آنزیم‌های پاپائین (**A**) و پپسین (**B**) در مکانهائی که با پیکان نشان داده شده شکسته می‌شوند. آنزیم پاپائین دو ناحیهٔ اتصالی آنتی‌ژن (قطعات Fab) را از قسمتی از مولکول IgG که به کمپلمان و پذیرنده‌های Fc متصل می‌شود (قطعه Fc) جدا می‌کند. آنزیم پپسین یک قطعه اتصال به آنتی‌ژن دوظرفیتی [$F(ab')_2$] تولید می‌کند. N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

طولانی‌تری تشکیل شده و حاوی دو صفحه چین‌دار بتای اضافی در داخل ساندویچ صفحات β هستند. بعضی از اعضای ابر خانوادهٔ Ig در فصول ۳ (مولکول‌های چسبان اندوتلیال [ICAM-1 و VCAM-1]) و در فصل ۴ (پذیرنده‌های KIR سلول کشندهٔ طبیعی NK)، شرح داده شدند. مثال‌هایی از اعضای با اهمیت ابرخانوادهٔ Ig در سیستم ایمنی در شکل ۴-۵ آورده شده است.

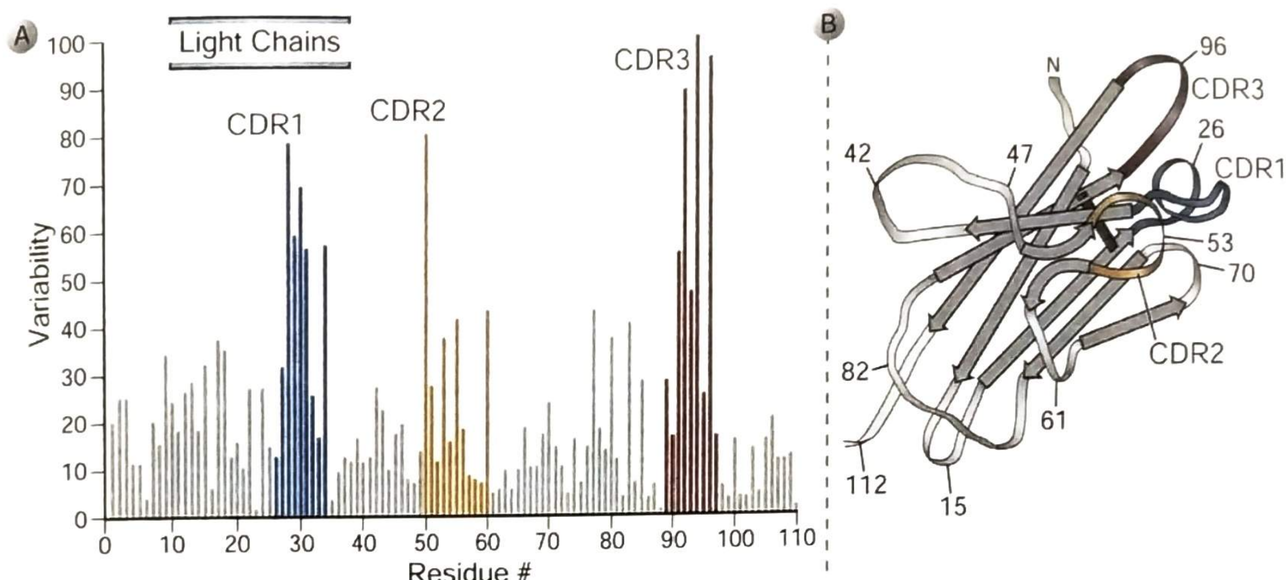


شکل ۴-۵. مثال‌های از پروتئین‌های ابرخانواده Ig در سیستم ایمنی. آنچه در اینجا نشان داده شده است شامل مولکول IgG متصل به غشاء؛ پذیرندهٔ سلول T؛ مولکول کلاس MHC I؛ پذیرندهٔ کمکی CD4 سلول‌های T، CD28، یک پذیرندهٔ کمک تحریکی روی سلول‌های T؛ و مولکول چسبان ICAM-1، می‌باشد. N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

ویژگی‌های ساختاری مناطق متغیر آنتی‌بادی‌ها

بیشترین تفاوت در توالی و تنوع در بین آنتی‌بادی‌های مختلف، مربوط به سه قطعه کوتاه در مناطق V زنجیره سنگین و سه قطعه در مناطق V زنجیرهٔ سبک می‌باشد. این قطعات که دارای حداکثر تنوع می‌باشند به نام **نواحی بسیار متغیر (hypervariable regions)** خوانده می‌شوند، که مانند سه حلقهٔ بیرون زده هستند که زنجیره‌های مجاور صفحات β را به هم متصل کرده و دومین‌های V پروتئین‌های زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلبولین را تشکیل می‌دهند (شکل ۵-۵). هر کدام از این نواحی بسیار متغیر طولی در حدود ۱۰ اسید آمینه دارند و در مکان‌های بسیار محافظت شده‌ای به نام توالی‌های داربستی (framework sequences) که دومین منطقهٔ V ایمونوگلبولین را تشکیل می‌دهند، قرار گرفته‌اند. از آنجایی که این توالی‌ها سطح مکملی را برای شکل اتصالی سه‌بعدی آنتی‌ژن ایجاد می‌کنند لذا نواحی بسیار متغیر را **نواحی شاخص‌های مکمل ([CDRs] complementarity determining regions)** می‌نامند. این نواحی را به ترتیب از انتهای آمینی V_L یا V_H، CDR1، CDR2 و CDR3 می‌نامند. تفاوت‌هایی که از نظر توالی اسید آمینه‌ای بین CDRهای مولکول‌های آنتی‌بادی مختلف وجود دارند، باعث به وجود آمدن سطوح واکنشی متمایز و در نتیجه ویژگی‌های آنتی‌بادی‌های افراد می‌شوند. در هر دو قطعهٔ V_L و V_H، حلقه CDR3 متغیرترین ناحیه از این سه ناحیه می‌باشد. همانگونه که در فصل ۸ بحث خواهد شد، در مقایسه با CDR1 و CDR2، مکانیسم‌های ویژه‌ای برای ایجاد تنوع بیشتر در توالی ناحیه CDR3 وجود دارند. در یک مولکول آنتی‌بادی، سه ناحیه بسیار متغیر در دومین V_L و سه ناحیهٔ بسیار متغیر در دومین V_H کنار یکدیگر قرار می‌گیرند تا یک سطح اتصال به آنتی‌ژن را به وجود آورند. لوپ‌های بسیار متغیر را می‌توان به انگشت‌هایی که از هر دومین متغیر بر آمده‌اند تشبیه کرد که سه انگشت از زنجیره سبک و سه انگشت از زنجیره سنگین در کنار هم آمده‌اند تا جایگاه اتصال به آنتی‌ژن را بسازند (شکل ۶-۵). توانائی تا خوردن مناطق V به منظور تشکیل دومین Ig اغلب به وسیله توالی اسید آمینه‌ای حفاظت شده مناطق داربستی مجاور CDRs تعیین می‌گردد. محدودشدن تغییرات توالی به این سه ناحیه کوتاه سبب می‌شود تا علی‌رغم تغییراتی که باعث اختصاصیت آنتی‌بادیهای مختلف می‌شوند، ساختمان پایه همه آنتی‌بادیها حفظ گردد.

اتصال مولکول آنتی‌بادی به آنتی‌ژن اساساً به

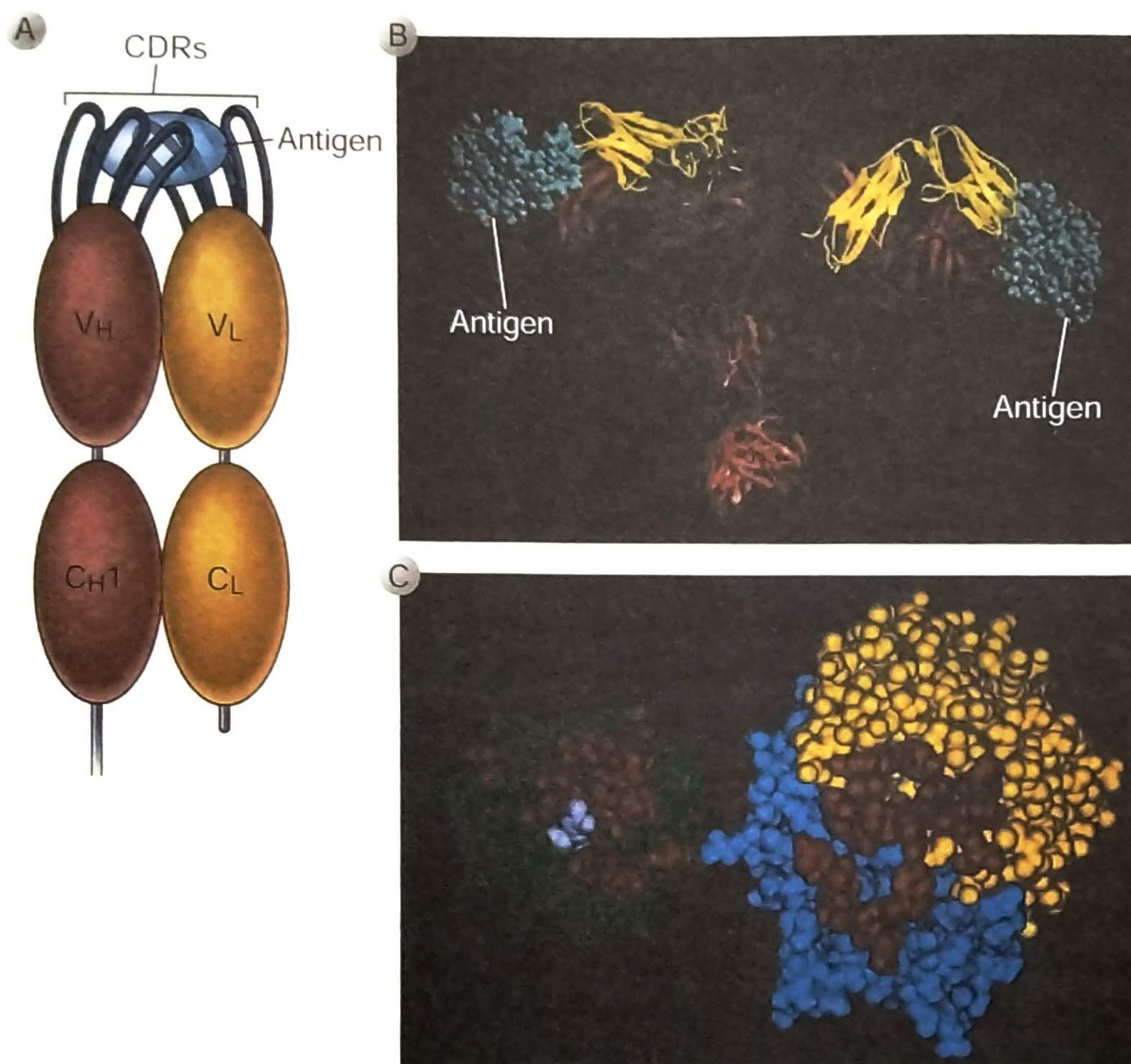


شکل ۵-۵. مناطق بسیار متغیر در مولکول‌های Ig. A. خطوط عمودی رسم‌شده میزان تغییرپذیری را نشان می‌دهند، برای این منظور میزان تفاوت‌های موجود در هر واحد اسید آمینه‌ای بین زنجیره‌های سبک Igهای مختلف که به طور مستقلی تعیین توالی شده‌اند، در برابر شماره اسید آمینه‌ای که از انتهای آمینی درنظر گرفته شده، رسم گردیده است. این آنالیز نشان می‌دهد که بیشترین اسیدهای آمینه متغیر در سه «ناحیه بسیار متغیر» واقع شده‌اند و با رنگ‌های آبی، زرد و قرمز به ترتیب مربوط به CDR1، CDR2 و CDR3 نشان داده شده‌اند. این سه منطقه بسیار متغیر در زنجیره سنگین هم وجود دارند (نشان داده نشده است). این روش برای نشان دادن تغییرات اسید آمینه‌ای در مولکول‌های Ig، نمودار کابات ـ وو (Kabat-Wuplot) نامیده می‌شود، که نام دو دانشمندی است که این روش را ابداع کردند. **B.** تصویر سه‌بعدی حلقه‌های بسیار متغیر CDR در دومین متغیر (V) زنجیره سبک. حلقه‌های CDR1، CDR2 و CDR3 در منطقه V زنجیره سبک به ترتیب با رنگ‌های آبی، زرد و قرمز نشان داده شده‌اند. این حلقه‌ها از نظر تغییرپذیری متناظر با مناطق بسیار متغیر رسم‌شده در تصویر **A** هستند. مناطق بسیار متغیر زنجیره سنگین نیز در سه حلقه قرار گرفته‌اند (نشان داده نشده است) که مجموعهٔ این شش حلقه در کنار هم قرار می‌گیرند و سطح اتصالی آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند (شکل ۶-۵ را نگاه کنید). توجه کنید که در شکل ۲-۵، یک دومین ثابت ایمونوگلبولینی که CDRها را ندارد نشان داده شده است.

فعالیت مناطق بسیار متغیر V_H و V_L مربوط می‌شود. مطالعات کریستالوگرافی مجموعه‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی نشان می‌دهند که هنگام اتصال به آنتی‌ژن واحدهای اسید آمینه‌ای CDRها تماس گسترده‌ای را با آنتی‌ژن دارند (شکل ۶-۵). بیشترین تماس با سومین منطقه بسیار متغیر (CDR3) است. با این وجود، در اتصال به آنتی‌ژن تنها مناطق CDR شرکت نمی‌کنند و واحدهای داربستی نیز ممکن است با آنتی‌ژن تماس داشته باشند. ضمناً در اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی به برخی از آنتی‌ژن‌ها، ممکن است یک یا چندین CDR در خارج از منطقه تماس با آنتی‌ژن قرار گیرند و بنابراین اتصال به برخی از آنتی‌ژن‌ها ممکن است به صورت مستقل از بعضی CDRهای زنجیره سنگین و سبک رخ دهد.

ویژگی‌های ساختاری مناطق ثابت آنتی‌بادی‌ها

مولکولهای آنتی‌بادی بر اساس اختلافات ساختمانی مناطق C زنجیره سنگین خود به کلاسها و زیرکلاسهای مختلف تقسیم می‌شوند. به مولکول‌های آنتی‌بادی مختلف **کلاس‌ها** یا **ایزوتایپ‌ها** (isotypes) می‌گویند و به نام‌های IgA، IgD، IgE، IgG و IgM نامیده می‌شوند (جدول ۲-۵). در انسان‌ها، می‌توان برای طبقه‌بندی بیشتر، ایزوتایپ‌های IgA و IgG را به ترتیب به زیرکلاس‌ها (subclasses) یا زیر انواع (subtypes) IgA1 و IgA2 و IgG1، IgG2، IgG3 و IgG4 تقسیم کرد (موش که اغلب در مطالعات پاسخ‌های ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد از لحاظ زیرکلاس‌های ایزوتایپ IgG با انسان تفاوت دارد و زیرکلاس‌های IgG در موش عبارتند از: IgG1، IgG2a، IgG2b و IgG3؛ برخی از



شکل ۶-۵. اتصال یک آنتی‌ژن به آنتی‌بادی. A. یک نمای شماتیک از نواحی شاخص مکمل (CDRs) تولیدکنندهٔ ناحیه اتصال به آنتی‌ژن. CDRهای زنجیره سبک و سنگین حلقه‌هایی هستند که از سطح دو دومین IgV به خارج برجسته شده و همراه با هم یک سطح اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند. **B.** این مدل از آنتی‌ژن پروتئین کروی (لیزوزیم تخم‌مرغ) که به مولکول آنتی‌بادی متصل شده است، نشان می‌دهد که چگونه جایگاه اتصال آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی ماکرومولکول‌های محلول را در حالت طبیعی (چین‌خورده) در خود جای می‌دهد. زنجیره سنگین آنتی‌بادی به رنگ قرمز و زنجیره سبک به رنگ زرد و آنتی‌ژن به رنگ آبی نشان داده شده است. **C.** نمایی از سطوحی که لیزوزیم تخم‌مرغ (سبز) با یک قطعه Fab از آنتی‌بادی مونوکلونال ضدلیزوزیم تخم‌مرغ (V_H به رنگ آبی و V_L به سنگ زرد) واکنش نشان داده‌اند ارائه شده است. اسید آمینه‌هایی از لیزوزیم تخم‌مرغ و قطعه Fab که با هم واکنش نشان داده‌اند با رنگ قرمز مشخص شده است. یک اسید آمینه گلوتامین که حضورش مهم است به شیار آنتی‌بادی متصل می‌شود.

گونه‌های موش مانند C57BL/6 ژن IgG2a را ندارند اما یک ایزوتیپ مشابه به نام IgG2c را تولید می‌کنند). نواحی C زنجیره‌های سنگین تمام مولکول‌های آنتی‌بادی که متعلق به یک ایزوتایپ یا زیرکلاس هستند، به طور اساسی از نظر توالی اسید آمینه‌ای یکسان هستند. این توالی در آنتی‌بادی‌های مربوط به ایزوتایپ‌ها یا زیرنوع‌های دیگر، متفاوت می‌باشد. زنجیره‌های سنگین را با حروف الفبای یونانی مطابق با ایزوتایپ آنتی‌بادی آنها نشان می‌دهند: برای زنجیره سنگین IgA1 از حرف α_1، IgA2 از حرف $\alpha 2$، IgD از حرف δ IgE از حرف ε، IgG1 از حرف $\gamma 1$، IgG2 از

حرف $\gamma2$، IgG3 از حرف $\gamma3$، IgG4 از حرف $\gamma4$ و IgM از حرف μ استفاده می‌شود. در انسان، آنتی‌بادیهای IgM و IgE در منطقه ثابت خود چهار دومین Ig متوالی دارند (شکل ۱-۵). مناطق ثابت آنتی‌بادیهای IgG، IgA و IgD فقط از سه دومین Ig تشکیل شده است. این دومین‌ها به صورت دومین‌های C_H نشان داده می‌شوند و به ترتیب از انتهای آمینی به سمت انتهای کربوکسی شماره‌گذاری می‌گردند (برای مثال C_H1 و C_H2 و الی آخر). در هر ایزوتایپ، این مناطق ممکن است به صورت اختصاصی‌تر نامگذاری شوند (برای مثال $C\gamma1$ و $C\gamma2$ در IgG).

ایزوتایپ‌ها و زیرکلاس‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها اعمال اجرائی مختلفی را انجام می‌دهند. دلیل این مطلب آن است که اکثر اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها به واسطه اتصال مناطق C زنجیره سنگین به پذیرنده‌های Fc (FcRs) سطح سلولهای مختلف مثل فاگوسیت‌ها، سلولهای کشنده طبیعی (NK) و ماست‌سل‌ها و پروتئین‌های پلاسمائی مثل پروتئین‌های کمپلمان انجام می‌شوند. ایزوتایپ‌ها و زیرکلاس‌های آنتی‌بادیها از نظر مناطق C خود با هم اختلاف دارند که همین مسئله باعث اختلاف در مولکول‌های اتصالی و اعمال اجرایی آنها می‌شود. اعمال اجرایی هر یک از ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی‌ها در جدول ۲-۵ فهرست شده است و با جزئیات بیشتر در ادامه این فصل و همین طور فصل ۱۳ بحث می‌شود.

مولکول‌های آنتی‌بادی، انعطاف‌پذیر (flexible) می‌باشند که همین امر موجب اتصال به آرایش‌های متفاوتی از آنتی ژنها می‌شود. هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دارای دو جایگاه اتصال برای آنتی‌ژن است که هر کدام از یک جفت دومین V_H و V_L تشکیل شده‌اند. بیشتر مولکول‌های Ig این نواحی اتصالی را در جهتی قرار می‌دهند که بتوانند به طور همزمان به دو مولکول آنتی‌ژن بر روی یک سطح صاف (مانند سلول) متصل شوند (شکل ۷-۵). این انعطاف‌پذیری تا حدود زیادی به دلیل وجود ***منطقه لولا*** **(hinge region)** است که در برخی ایزوتایپ‌ها بین C_H1 و C_H2 قرار دارد. طول منطقه لولا در بین ایزوتایپ‌های مختلف حدوداً از ۱۰ تا بیش از ۶۰ واحد اسید آمینه متغیر است. قسمت‌هایی از این توالی یک ساختار تانخورده و انعطاف‌پذیر به خود می‌گیرند، به طوری که تحرک مولکولی بین دومین C_H1 و C_H2 امکان‌پذیر می‌گردد. بعضی از تفاوت‌های اصلی بین مناطق ثابت زیرکلاسهای IgG مربوط به ناحیهٔ لولا می‌باشد. این مسئله سبب شده است تا زیرکلاس‌های IgG اشکال بسیار متفاوتی به خود بگیرند. علاوه بر این، انعطاف‌پذیری مولکول‌های آنتی‌بادی تا حدودی ناشی از توانائی هر دومین V_H برای چرخش همراه با دومین C_H1 مجاور خود می‌باشد.

دو کلاس یا ایزوتایپ زنجیره سبک به نام‌های κ و λ نامیده می‌شوند که از طریق مناطق ثابت (C) انتهای کربوکسی خود قابل تشخیص از هم دیگر هستند. هر مولکول آنتی‌بادی دارای دو زنجیره سبک κ یکسان و یا دو زنجیره سبک λ یکسان است. اما هرگز هر دو نوع را همزمان ندارد. در انسان‌ها در حدود ۶۰٪ مولکول‌های آنتی‌بادی دارای زنجیره سبک κ و حدود ۴۰٪ زنجیره سبک λ را دارند. در بیماران مبتلا به تومورهای سلول B تغییرات برجسته‌ای در این نسبت می‌تواند اتفاق بیفتد، زیرا بسیاری از سلول‌های سرطانی (neoplastic) از یک کلون سلول B منشأ می‌گیرند و یک نوع از مولکول‌های آنتی‌بادی را با زنجیره سبک مشابه تولید می‌کنند. در واقع، از نسبت سلول‌های دارای زنجیره κ به سلول‌های دارای زنجیره λ اغلب برای تشخیص کلینیکی لنفوم‌های سلول B استفاده می‌شود. در موشها، آنتی‌بادیهایی با زنجیره سبک κ در حدود ده برابر آنتی‌بادی‌های با زنجیره سبک λ می‌باشند. برخلاف ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین هیچ تفاوتی در عملکرد آنتی‌بادی‌های دارای زنجیره سبک κ و آنتی‌بادی‌هایی با زنجیره سبک λ شناخته نشده است.

آنتی‌بادی‌ها به اشکال ترشحی یا متصل به غشا سلول وجود دارند که از نظر توالی اسید آمینه‌ای انتهای کربوکسیلی ناحیهٔ C زنجیرهٔ سنگین با هم تفاوت دارند. نوع ترشحی که در خون، ترشحات مخاطی و سایر مایعات خارج سلولی یافت می‌شود، دارای انتهای کربوکسیل هیدروفیل (آبدوست) به نام قطعهٔ دمی (tail piece) است. نوع غشایی آنتی‌بادی دارای یک توالی اسید آمینه انتهای کربوکسی است که دو بخش دارد: یک قسمت غشاءگذر (transmembrane) هیدروفوب آلفا هلیکسی دارد که در ادامه به یک دم داخل سلولی ختم می‌شود که حاوی یک ناحیه نزدیک غشای ۳ اسید آمینه‌ای با بار مثبت می‌باشد (شکل ۸-۵). اسیدهای آمینه‌ای که بار مثبت دارند، به سرِ گروه‌های فسفولیپیدی با بار منفی که در سمت داخلی غشای

جدول ۲-۵. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی در انسان

Isotype of Antibody	Subtypes (H Chain)	Plasma Concentration (mg/mL)	Half-Life (Days)	Secreted Form		Functions[a]
IgA	IgA1,2 (α1 or α2)	3.5	6	Mainly dimer; also monomer, trimer	Cα1, Cα2, Cα3, J chain	Mucosal immunity
IgD	None (δ)	Trace	3	Monomer		B cell antigen receptor
IgE	None (ε)	0.05	2	Monomer	Cε1, Cε2, Cε3, Cε4	Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4 (γ1, γ2, γ3, or γ4)	13.5	23	Monomer	VH, Cγ1, VL, CL, Cγ2, Cγ3	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None (μ)	1.5	5	Pentamer	Cμ1, Cμ2, Cμ3, Cμ4, J chain	Naive B cell antigen receptor (monomeric form), complement activation

[a]The effector functions of antibodies are discussed in detail in Chapter 13.
Ig, Immunoglobulin.

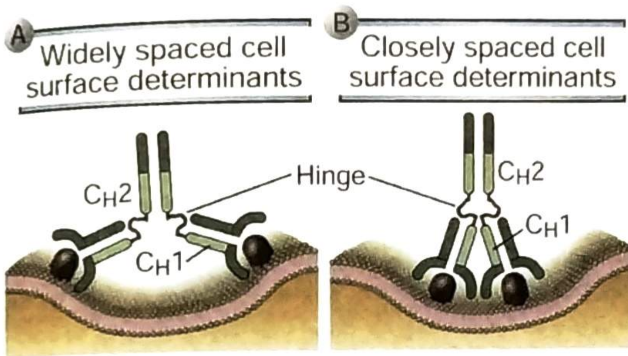
پلاسمایی واقع شده‌اند متصل شده، و به لنگری شدن این پروتئین در غشاء کمک می‌کنند و گاهی اوقات به آنها توالی توقف انتقال (stop-transfer sequence) گفته می‌شود. در مولکول‌های IgM و IgD غشایی، بخش سیتوپلاسمی زنجیره سنگین کوتاه است (فقط سه اسید آمینه طول دارد) در مولکول‌های IgE و IgG غشائی، ناحیه دم تقریباً ۳۰ اسید آمینه طول دارد و شامل یک موتیف پیام‌رسانی می‌باشد که به فعال‌شدن سلول‌های B خاطره کمک می‌کند (فصل‌های ۷ و ۱۲ را مشاهده کنید).

IgE و IgG ترشحی و همه مولکول‌های Ig غشایی، بدون توجه به ایزوتایپ و با توجه به واحد ساختاری پایهٔ آنتی‌بادیها، به شکل منومر هستند (یعنی دارای دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک می‌باشند). در مقابل، اشکال ترشحی IgM و IgA تشکیل مجموعه‌های چندتایی (multimeric) را می‌دهند که در آنها دو یا چندین واحد ساختاری چهار زنجیره‌ای مرکزی آنتی‌بادی از طریق پیوندهای کووالانس به هم متصل می‌شوند. IgM می‌تواند عمدتاً به صورت پنتامر یا هگزامری از ساختمان چهار زنجیره‌ای مرکزی ترشح شود در حالی که IgA اغلب به صورت دیمر ترشح می‌شود. این مجموعه‌ها از واکنش‌های متقابل قطعات دمی تشکیل می‌شوند که این قطعات دمی در انتهای کربوکسی اشکال ترشحی زنجیره‌های سنگین α و μ قرار

دارند (به جدول ۲-۵ نگاه کنید). مولکول‌های مولتی‌مر IgM و IgA دارای یک پلی‌پپتید غیر- Ig ‏15kD اضافی به نام زنجیره الحاقی (joining [J]) نیز می‌باشند که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به قطعات دمی متصل شده و سبب پایداری مجموعه‌های مولتی‌مر و عبور مولتی‌مرها از سلول‌های اپی‌تلیال، از ناحیه قاعده جانبی به مجرا (لومینال) می‌گردد. همانطور که بعداً خواهیم دید اشکال مولتی‌مر آنتی‌بادی‌ها با اویدیتی بیشتری در مقایسه با اشکال مونومر به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند.

آنتی‌بادی‌های گونه‌های مختلف در نواحی C و بخش‌های داربست نواحی V با همدیگر متفاوتند. بنابراین، زمانی که مولکول‌های Ig از یک گونه به یک گونه دیگر وارد می‌شوند (برای مثال آنتی‌بادی‌های سرم اسب یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی تزریق شده به انسان) گیرنده، آن را به عنوان یک بیگانه تلقی می‌کند، یک پاسخ ایمنی ایجاد کرده و آنتی‌بادی‌هایی علیه نواحی C آنتی‌بادی وارد شده ایجاد می‌کند. اثر منفی این پاسخ ضدایمونوگلبولین بر استفاده از آنتی‌بادی‌ها به عنوان عوامل درمانی، با جزئیات بیشتر در این فصل بحث می‌شود.

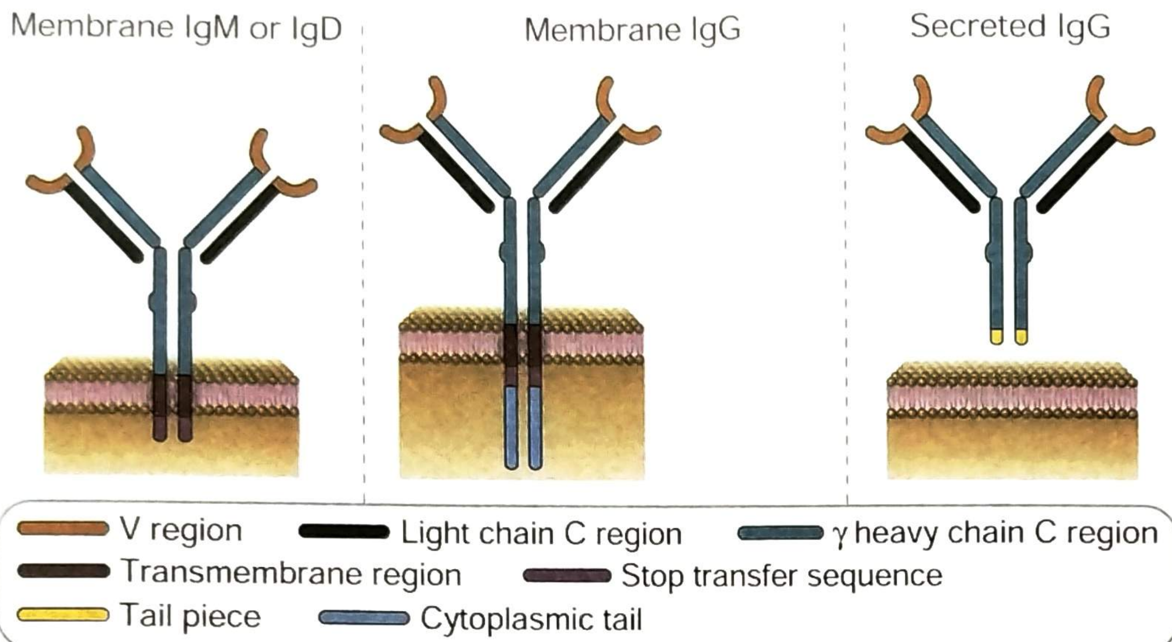
تفاوت‌های کمی در توالی آنتی‌بادی‌های افراد مختلف حتی در یک گونه وجود دارد که نشان‌دهندهٔ پلی‌مورفیسم‌های به ارث رسیده در ژن‌های کدکنندهٔ ناحیه C زنجیره‌های سبک و سنگین Ig است. هنگامی که شکل‌های پلی‌مورف یک ایمونوگلبولین تنها در برخی از افراد یک گونه توسط آنتی‌بادی‌ها قابل تشخیص باشد، توالی‌هایی که بین افراد متفاوت می‌باشند را **آلوتیپ** **(allotype)** می‌نامند و آنتی‌بادی که یک تفاوت آلوتیپ را شناسایی می‌کند آنتی‌آلوتیپ نامیده می‌شود. حتی در یک فرد، تفاوت‌های میان آنتی‌بادی‌های مختلف که مربوط به CDRهاست، **ایدیوتیپ** **(idiotype)** آنتی‌بادی را تشکیل می‌دهند. آنتی‌بادی که بخش‌هایی از CDRهای سایر آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کند، آنتی‌بادی ضدآیدیوتیپ نامیده می‌شود. تئوری‌های جالبی در مورد تولید آنتی‌بادی‌های ضدایدیوتیپ علیه آنتی‌بادی‌های خودی جهت کنترل پاسخ‌های ایمنی مطرح شده است اما شواهد کمی جهت حمایت از اهمیت این مکانیسم بالقوهٔ تنظیم ایمنی وجود دارد.



شکل ۷-۵. قابلیت انعطاف مولکول‌های آنتی‌بادی. دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در یک مونومر Ig می‌توانند به طور همزمان به دو شاخص آنتی‌ژنی که در فاصله‌های مختلفی از هم قرار دارند، متصل شوند. در شکل **A**، یک مولکول Ig کشیده‌شده است تا بتواند به دو شاخص سطح سلولی که در فاصله زیادی از هم قرار دارند متصل شود و در **B**، همان آنتی‌بادی به دو شاخص در نزدیکی هم متصل می‌شود. این قابلیت انعطاف به طور عمده ناشی از مناطق لولا می‌باشد که در بین اولین منطقه ثابت زنجیره سنگین (C_H1) و دومین منطقه ثابت زنجیره سنگین (C_H2) قرار دارند و امکان می‌دهند تا جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن مستقل از مابقی مولکول حرکت کنند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مجموعه‌ای از آنتی‌بادی‌های یکسان می‌باشند. همه مولکول‌های یک مجموعه آنتی‌بادی مونوکلونال توسط دودمانی از یک کلون منفرد سلول B تولید می‌شوند و بنابراین ناحیه V یکسانی دارند و به همان آنتی‌ژنی که در ابتدا سلول B را فعال کرده است، متصل می‌شوند. یک تومور پلاسماسل (میلوما یا پلاسماسایتوما) مانند اغلب تومورها با هر منشأ سلولی، مونوکلونال است و بنابراین آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کند که دارای یک ویژگی هستند. در اغلب موارد، خصوصیت آنتی‌بادی مشتق از تومور مشخص نیست و بنابراین از آنتی‌بادی میلوما نمی‌توان جهت شناسایی یا اتصال به مولکول خاصی استفاده نمود. به هر حال، کشف تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال توسط این تومورها منجر به این نظریه شد که ممکن است بتوان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مشابهی با خصوصیات مورد نظر به وسیله نامیراکردن سلول‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی یک حیوان ایمن شده به وسیله آنتی‌ژن اختصاصی را تولید کرد. روش انجام این کار در سال ۱۹۷۵ توسط جورج کوهلر و



شکل ۸-۵. اشکال غشایی و ترشحی زنجیره‌های سنگین Ig. اشکال غشایی زنجیره‌های سنگین Ig و نه اشکال ترشحی دارای مناطق درون غشاءگذر هستند که از اسیدهای آمینه آب‌گریز تشکیل شده‌اند و دارای دومین‌های سیتوپلاسمی هستند که تفاوت زیادی در ایزوتایپ‌های مختلف دارند. در زنجیره سنگین μ و δ غشایی قسمت سیتوپلاسمی دارای فقط سه واحد اسید آمینه و منطقه سیتوپلاسمی زنجیرهٔ سنگین IgG و IgE غشایی (زنجیره‌های سنگین γ و ε غشایی) دارای ۳۰-۲۰ واحد اسید آمینه است. فرم‌های ترشحی به قطعه‌ای در انتهای C ختم می‌شوند که در بین ایزوتایپ‌ها تفاوت دارند: μ دارای یک قطعه دمی بلند (۲۱ واحد اسید آمینه) می‌باشد که در ایجاد شکل پنتامر دخالت دارد، IgG فقط یک قطعه دمی کوتاه (۳ واحد اسید آمینه) دارد.

سزار مایلشتاین توصیف شد و یکی از باارزش‌ترین پیشرفت‌ها در بیولوژی و پزشکی گردید. این روش به وسیله ادغام سلول B از یک حیوان ایمن شده (معمولاً یک موش) با یک رده سلولی میلومای نامیرا و کشت سلول‌ها در شرایطی که فقط سلول‌های طبیعی ادغام شده و سلول‌های توموری بتوانند زنده بمانند انجام می‌شود (شکل ۹-۵). سلول‌های ادغام شده حاصل که رشد می‌کنند. به دلیل اینکه هیبریدی از سلول‌های B نرمال و یک تومور میلوما هستند، **هیبریدوما** نامیده می‌شوند. هر هیبریدوما تنها یک Ig که از یک سلول B حیوان مصون شده مشتق می‌شود تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ترشح شده به وسیله کلون‌های هیبریدوما از لحاظ اتصال به آنتی‌ژن مورد نظر، غربالگری شده، و کلون مشخص با خصوصیات مورد نظر انتخاب شده و گسترش می‌یابد. محصولات این کلون‌های منفرد آنتی‌بادی‌های منوکلونال می‌باشند که هر کدام برای یک اپی‌توپ منفرد روی آنتی‌ژن اختصاصی هستند و مورد استفاده برای مصون کردن حیوان می‌باشند.

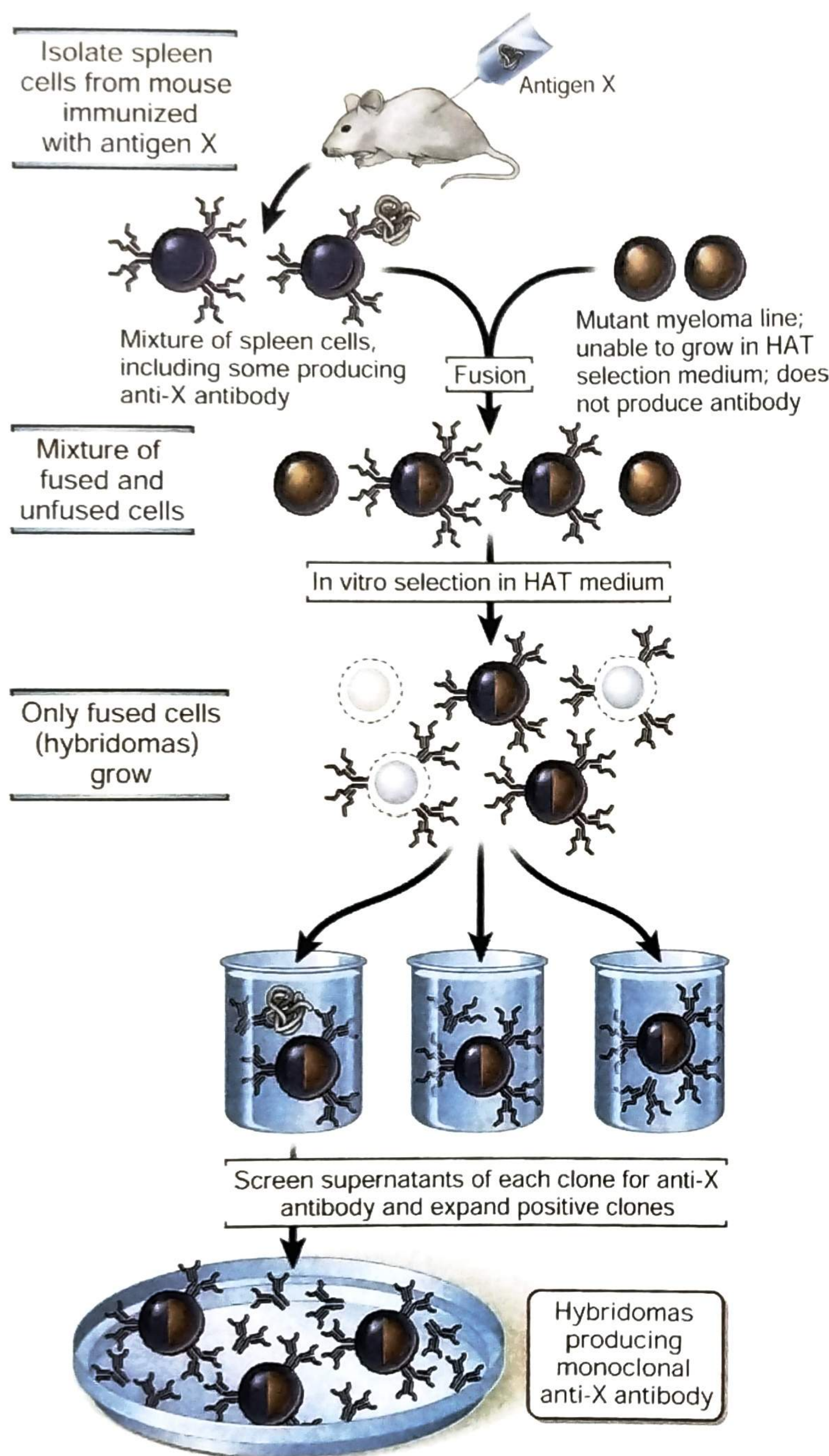
آنتی‌بادی‌های منوکلونال کاربردهای عملی بسیاری در تحقیق و تشخیص پزشکی و درمان دارند، برخی از شایع‌ترین کاربردهای آنها به شرح زیر است:

- **شناسایی شاخص‌های فنوتایپی منحصر به انواع سلول‌های خاص.** اساس طبقه‌بندی جدید لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها، اتصال به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی آن جمعیت سلولی است که اغلب با استفاده از فلوسیتومتری و تکنیک‌های مرتبط انجام می‌شود (ضمیمه III را ببینید). این آنتی‌بادی‌ها برای تعیین مجموعه‌های تمایزگذاری (cluster of differentiation [CD]) در انواع مختلف سلول‌ها به کار می‌رود (فصل ۲ و ضمیمه I را ببینید).
- **تشخیص ایمنی (immunodiagnosis).** تشخیص بسیاری از بیماری‌های عفونی و سیستمیک و حتی

بارداری بر اساس تعیین آنتی‌ژن‌ها و یا آنتی‌بادی‌های خاص در خون، ادرار، یا بافت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در روش‌های سنجش ایمنی می‌باشد (ضمیمه III).

- **شناسایی تومورها.** آنتی‌بادیهای مونوکلونال نشاندار، که برای انواع مختلف پروتئین‌های سلول اختصاصی هستند برای تعیین منشأ بافتی تومورها به وسیلهٔ رنگ‌آمیزی قطعات توموری بافتی به کار می‌روند.
- **درمان.** پیشرفت‌ها در تحقیقات پزشکی منجر به مشخص‌شدن سلول‌ها و مولکول‌هایی شد که در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها دخالت دارند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، به دلیل اختصاصی‌بودن بالای آنها، ابزارهایی را برای هدف قراردادن این سلول‌ها و مولکول‌ها فراهم کرده‌اند. امروزه تعدادی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند (جدول ۳–۵). مثال‌هایی در این زمینه عبارتند از: آنتی‌بادی اختصاصی برای سایتوکاین فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) در درمان آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های التهابی، آنتی‌بادی علیه CD20 در درمان تومورهای مشتق از سلول B و برای تخلیه سلول‌های B در برخی از بیماری‌های خودایمن، آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای مولکول‌های تنظیمی سلول T، از جمله PD-1 و CTLA-4 در درمان انواع زیادی از سرطان‌ها، آنتی‌بادی‌های متصل شونده به پذیرنده فاکتور رشد اپیدرمی برای هدف قراردادن سلول‌های سرطانی، آنتی‌بادی علیه فاکتور رشد اندوتلیال عروق (یک تقویت‌کننده رگ‌زایی) در بیماران مبتلا به macular degeneration و غیره.
- **آنالیز عملکردی مولکول‌های ترشحی و سطحی سلول.** در تحقیقات بیولوژی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به مولکول‌های سطحی سلول متصل شده و موجب تحریک یا مهار برخی از اعمال سلولی خاص می‌شوند، ابزار سودمندی برای شناخت اعمال مولکول‌های سطحی از جمله پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به شمار می‌آیند. همچنین آنتی‌بادی‌های منوکلونال به صورت گسترده‌ای جهت خالص‌سازی جمعیت سلولی خاصی از مخلوط سلول‌ها جهت تسهیل مطالعه خصوصیات و عملکرد این سلول‌ها و برای مهار یا تخلیه ملکول‌های ترشح شده و برای مطالعهٔ عملکرد سلول‌های خاص به کار می‌روند.

یکی از محدودیت‌های آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در درمان این است که این آنتی‌بادی‌ها به راحتی با ایمن‌کردن موش تولید می‌شوند اما بیماران درمان شده با آنتی‌بادی‌های موشی ممکن است علیه Ig موش آنتی‌بادی بسازند که آنتی‌بادی انسانی ضدموش (Human (HAMA) antimouse antibody) نامیده می‌شوند. این آنتی‌بادی‌های ضد Ig، عملکرد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تزریق شده را مهار و یا باعث افزایش کلیرانس آنها می‌شوند و ممکن است اختلالی به نام بیماری سرم ایجاد کنند (فصل ۱۹ را ببینید). از تکنیک‌های مهندسی ژنتیک جهت جایگزینی توالی‌های موشی در آنتی‌بادی مونوکلونال با توالی‌های انسانی و در نتیجه اجتناب از پاسخ ضدایمونوگلبولین استفاده می‌شود. DNAهای مکمل (cDNAs) که کدکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی آنتی‌بادی مونوکلونال هستند را می‌توان از هیبریدوما جداکرده و در شرایط in vitro دستکاری کرد. همانطور که پیشتر گفته شد فقط قسمت کوچکی از مولکول آنتی‌بادی مسئول اتصال به آنتی‌ژن می‌باشد و مابقی مولکول آنتی‌بادی را می‌توان به عنوان «داربست» (framework) تلقی کرد. این تشکیلات ساختاری اجازه می‌دهند تا بتوان قطعاتی از DNA کدکنندهٔ جایگاه اتصال به آنتی‌ژن از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی را به cDNA کدکننده پروتئین میلومایی انسان "متصل (insert)" کرده و ژن هیبرید ایجاد نمود. بعد از بارزشدن، پروتئین هیبرید حاصل که ویژگی آنتی‌ژنی مونوکلونال موشی اولیه را حفظ می‌کند ولی ساختار مرکزی یک Ig انسانی را داراست به نام آنتی‌بادی انسانی شده (humanized antibody) نامیده می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاملاً انسانی، مورد استفادهٔ بالینی نیز قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌ها با استفاده از روش‌های (phage display) و یا در موش‌های دارای سلول‌های B بیان کنندهٔ ترانس‌ژن‌های Ig انسانی تولید شده‌اند. تکنولوژی **phage display** برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه اهداف اختصاصی، شامل غربالگری کتابخانه‌های libraries باکتریوفاژی می‌باشد که در آنها هر باکتریوفاژ بر سطح خود ناحیه‌ای از ایمونوگلبولین انسانی که به آنتی‌ژن متصل



شکل ۹-۵. تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال. در این روش، سلول‌های B طحال موش‌هایی که با یک آنتی‌ژن خاص یا مخلوط آنتی‌ژنی ایمن شده‌اند با لاین سلولی میلوما دارای نقص آنزیمی، با استفاده از مواد شیمیایی مانند پلی‌اتیلن گلیکول که ادغام غشای پلاسمایی و تشکیل سلول‌های هیبرید دارای کروموزوم‌های هر دو سلول را تسهیل می‌کنند ادغام می‌شوند. سلول میلومای استفاده شده ایمونوگلبولین ترشح نمی‌کند. سپس این سلول‌های هیبرید در محیط انتخابی قرار می‌گیرند که فقط به سلول‌های هیبرید نامیرا اجازهٔ بقاء می‌دهد، این سلول‌ها هیبرید سپس به صورت کلون‌های سلول‌های منفرد کشت داده شده و از لحاظ ترشح آنتی‌بادی مورد نظر ارزیابی می‌شوند. محیط انتخابی شامل هایپوزانتین، آمینوپترین و تیمیدین است و بنابراین محیط HAT نامیده می‌شود. دو مسیر برای سنتز پورین در اکثر سلول‌ها وجود دارد، مسیر de novo که نیازمند تتراهیدروفولات است و مسیر اضطراری (salvage) که از آنزیم هیپوزانتین ـ گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) استفاده می‌کند. سلول‌های میلومای فاقد HGPRT برای ادغام مورد استفاده قرار می‌گیرند و به صورت طبیعی از مسیر اضطراری برای بقاء استفاده می‌کنند. در حضور آمینوپترین، تتراهیدروفولات ساخته نمی‌شود و منجر به نقص در سنتز پورین از مسیر denove و همچنین نقص اختصاصی در بیوسنتز پیریمیدین، تبدیل دئوکسی‌یوریدین مونوفسفات (dUMP) به تیمیدین مونوفسفات (TMP)، ایجاد می‌کند. سلول‌های هیبرید HGPRT را از سلول‌های B طحال دریافت کرده و توانایی تکثیر غیرقابل مهار سلول‌های میلوما را کسب می‌کنند، اگر در محیط هیپوزانتین و تیمیدین قرار بگیرند این سلول‌ها می‌توانند DNA را در غیاب تتراهیدروفولات سنتز کنند. نتیجتاً تنها سلول‌های هیبرید در محیط HAT باقی می‌مانند.

جدول ۳-۵. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در استفادهٔ بالینی

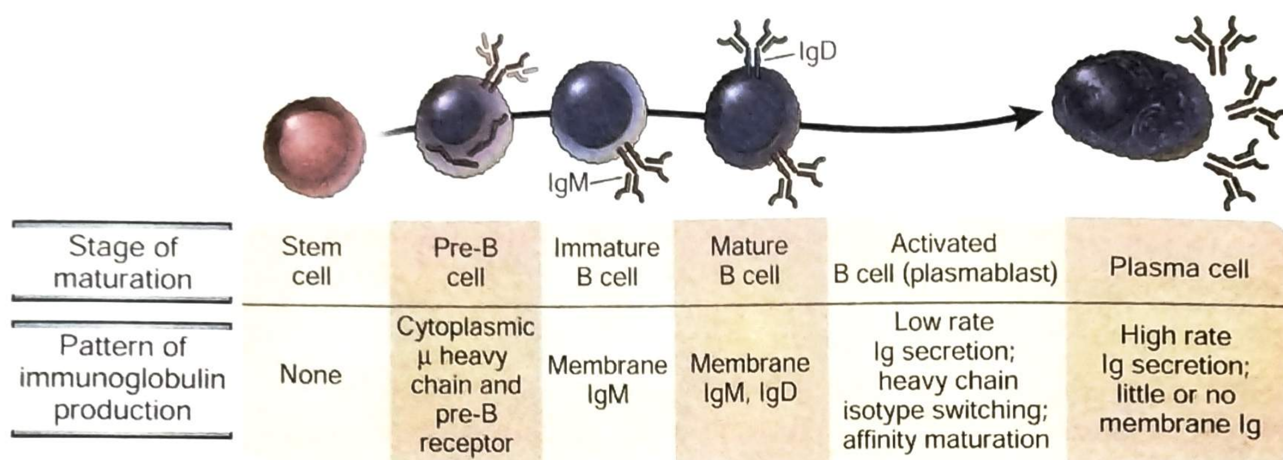
هدف	تأثیر	بیماری
بیماری‌های التهابی (ایمونولوژیکی)		
اینتگرین‌های α_4	ممانعت از ورود سلول‌های ایمنی به روده و CNS	بیماری کرون، مولتیپل اسکلروزیس
CD20	تخلیهٔ سلول‌های B	آرتریت روماتوئید، مولتیپل اسکلروزیس و سایر بیماری‌های خودایمن، لنفوم‌های سلول B
IgE	ممانعت از عملکرد IgE	آسم آلرژیک
TNF	کاهش التهاب	آرتریت روماتوئید، بیماری کرون، پسوریازیس
IL-17	کاهش التهاب	پسوریازیس
سایر بیماری‌ها		
C5	ممانعت از لیز با واسطهٔ کمپلمان	هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)، سندرم اورمی همولیتیک آتیپیک
گلیکوپروتئین IIb/IIIa	مهار تجمع پلاکتی	بیماری قلبی عروقی
لیگاند Rank	ممانعت از سیگنالینگ RANK	استئوپروز بعد از یائسگی، متاستاز استخوان تومورهای توپر (solid)
پروتئین‌های SARS-CoV-2	ممانعت از ورود ویروس	COVID-19
سرطان (جدول ۱-۱۸، فصل ۱۸ را ببینید)		

CNS، سیستم عصبی مرکزی؛ IgE، ایمونوگلبولین E؛ IL، اینترلوکین؛ RSV، ویروس سن‌سیشیال تنفسی؛ TNF، فاکتور نکروز دهندهٔ تومور؛

می‌شود و به طور سنتتیک تولید می‌گردد را نمایان می‌کند. به واسطه غربالگری میلیون‌ها از این نواحی متصل شونده به آنتی‌ژن در آنتی‌بادی سنتتیک، یکی از آنها که برای آنتی‌ژن هدف اختصاصی است می‌تواند شناسایی گردد. آنتی‌بادی‌های انسانی شده در مقایسه با نوع موشی، کمتر بیگانه بوده و احتمال کمتری دارد که پاسخ‌های ضدآنتی‌بادی را القاء کنند. هر چند بخشی از افرادی که به منظور درمان، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاملاً انسانی دریافت می‌کنند، آنتی‌بادی‌های بلوکان تولید می‌کنند که تحت عنوان آنتی‌بادی‌های انسانی ضد انسان (HAHAs) شناخته می‌شوند. اینکه چرا در برخی افراد این اتفاق بروز پیدا می‌کند، مشخص نشده است.

سنتز، به‌هم پیوستن و بروز مولکول‌های Ig

زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلبولین همانند اکثر پروتئین‌های غشایی و ترشحی روی ریبوزوم‌های متصل به غشا در شبکه اندوپلاسمی خشن ساخته می‌شوند. این پروتئین به شبکه اندوپلاسمی منتقل شده و در طی انتقال، زنجیره‌های سنگین ایمونوگلبولین N-glycosylated می‌شوند. تاخوردگی صحیح زنجیره‌های سنگین Ig و اتصال آنها به زنجیره‌های سبک با دخالت پروتئین‌های مقیم در شبکه اندوپلاسمی که چاپرون‌ها (chaperones) یا نگهبان نامیده می‌شوند، انجام می‌گیرد. این پروتئین‌ها که شامل کالنکسین (calnexin) و مولکولی به نام (Binding protein) BiP می‌باشند به پلی‌پپتیدهای Ig تازه ساخته‌شده متصل می‌شود و آنها را حفظ می‌کنند و یا آنها را به صورت اهدافی برای تخریب در می‌آورند مگر آنکه تاخوردگی مناسب پیدا نمایند و به صورت مولکول‌های Ig کامل درآیند. ارتباط کووالان زنجیره‌های سبک و سنگین که از طریق ایجاد پیوندهای دی‌سولفیدی پایدار می‌گردد جزئی از فرآیند به هم پیوستن است که آن نیز در شبکه اندوپلاسمیک صورت می‌گیرد. بعد از به‌هم پیوستن اجزا (assembly)، مولکول‌های



شکل ۱۰-۵. بروز ایمونوگلبولین در طی بلوغ لنفوسیت B. مراحل بلوغ لنفوسیت B همراه با تغییرات در بروز زنجیره‌های سبک و سنگین Ig نشان داده شده است. زنجیره‌های سنگین IgM به رنگ قرمز، زنجیره‌های سنگین IgD به رنگ آبی و زنجیره‌های سبک به رنگ سبز نشان داده شده است. رویدادهای مولکولی همراه با این تغییرات در فصول ۸ و ۱۲ بحث می‌شوند.

Ig از چاپرون‌ها جدا شده و به سوی سیسترن‌های کمپلکس گلژی هدایت می‌شوند که در آنجا کربوهیدرات‌ها تغییر پیدا کرده و آنتی‌بادیها در داخل وزیکول‌ها به غشای پلاسمایی منتقل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های فرم غشایی مشابه لنگر در غشاء پلاسمایی قرار گرفته و آنتی‌بادی‌های فرم ترشحی به خارج سلول منتقل می‌شوند.

بلوغ سلول‌های B از پیش‌تازهای مغز استخوان همراه با تغییرات اختصاصی در بروز ژن‌های Ig و در نتیجه تولید اشکال مختلف مولکول‌های Ig است (شکل ۱۰-۵). سلول pre-B، اولین سلول رده لنفوسیت B که پلی‌پپتیدهای Ig را تولید می‌کند، اشکال غشایی زنجیره سنگین μ را می‌سازند. زنجیره‌های μ به همراه پروتئین‌هائی که جانشین زنجیره سبک (surrogate light chain) نامیده می‌شوند پذیرنده سلول pre-B را تشکیل می‌دهند که در سطح سلول بیان شده و سیگنال‌هایی را فراهم می‌کند که موجب بلوغ می‌شوند. سلول‌های B بالغ و نابالغ زنجیره‌های سبک κ یا λ تولید می‌کنند که به پروتئین‌های μ متصل می‌شوند تا مولکول‌های IgM را ایجاد کنند. سلول‌های B بالغ اشکال غشائی IgMو IgD را بیان می‌کنند (زنجیره‌های سنگین μ و δ که به زنجیره‌های سبک κ یا λ متصل شده‌اند). این پذیرنده‌های Ig غشایی بعنوان پذیرنده‌های سطح سلولی عمل می‌کنند که شناسائی آنتی‌ژن و آغاز فرآیند فعال شدن سلول B را موجب می‌شوند. پذیرنده سلول pre-B و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B به طور غیرکووالان با دو پروتئین غشایی دیگر به نام‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ اتصال می‌یابند که اعمال انتقال سیگنال را انجام می‌دهند و برای بروز سطحی IgM و IgD ضروری هستند. رویدادهای مولکولی و سلولی در بلوغ سلول‌های B که اساس این تغییرات در بروز آنتی‌بادی می‌باشند، در فصل ۸ مورد بحث قرار خواهند گرفت.

وقتی که لنفوسیت‌های B بالغ بوسیله آنتی‌ژن‌ها یا محرک‌های دیگری فعال می‌شوند، به پلاسمابلاست‌ها و سپس به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. این پدیده همچنین با تغییراتی در الگوی تولید Ig همراه است. یکی از این تغییرات افزایش تولید فرم ترشحی Ig در مقایسه با فرم غشایی آن است. این تغییرات در طی فرایندهای بعد از نسخه‌برداری ایجاد می‌شود. دومین تغییر، بیان ایزوتایپ‌های دیگری غیر از IgM و IgD می‌باشد که تغییر ایزوتایپ (یاکلاس) زنجیره سنگین (isotype or class switching) نامیده می‌شود. سومین تغییر، جایگزینی‌های اسید آمینهٔ جدید در دومین‌های متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک است تا آنتی‌بادی‌های با میل ترکیبی بالا ایجاد شوند، که منجر به تغییری در آنتی‌بادی‌ها می‌شود که بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نامیده می‌شود. تغییراتی که در بروز آنتی‌بادی‌ها پس از فعال شدن سلولهای B رخ

می‌دهند، در فصل ۱۲ توضیح داده خواهند شد.

نیمه‌عمر آنتی‌بادی‌ها

نیمه عمر آنتی‌بادی‌های در گردش، معیاری است از اینکه این آنتی‌بادی‌ها چه مدت پس از ترشح شدن از سلول‌های B (یا بعد از تزریق در موارد تجویز آنتی‌بادی) در خون باقی می‌مانند. نیمه عمر، متوسط زمانی است، پیش از اینکه تعداد مولکول‌های آنتی‌بادی به نصف کاهش یابند. ایزوتیپ‌های مختلف آنتی‌بادی نیمه‌عمرهای مختلفی در گردش خون دارند. آنتی‌بادی IgE نیمه‌عمر بسیار کوتاهی حدود ۲ روز در گردش خون را دارد (گرچه IgE متصل به سلول همراه با پذیرندهٔ IgE با افینیتی بالا روی ماست‌سل‌ها نیمه‌عمر طولانی دارد، به فصل ۲۰ نگاه کنید). IgA در گردش، نیمه‌عمری حدود ۳ روز دارد (اگرچه بیشتر IgA در جایگاه‌های مخاطی تولید می‌شود و به طور مستقیم به درون لومن روده یا مجاری هوایی ترشح می‌شود)، و IgM در گردش نیمه‌عمر حدود ۴ روز دارد. در مقابل، مولکول‌های IgG در گردش، نیمه‌عمری حدود ۲۱ تا ۲۸ روز دارند.

نیمه‌عمر طولانی IgG به دلیل توانایی اتصال آن به پذیرندهٔ Fc اختصاصی (FcR) به نام **پذیرندهٔ Fc نوزادی (FcRn)** است، که در انتقال IgG از گردش خون مادر به جنین دخالت دارد. FcRn از لحاظ ساختاری مشابه مولکول‌های MHC کلاس I است (در فصل ۶ شرح داده می‌شود). این مولکول در جفت بیان می‌شود که در آنجا مولکول‌های IgG را از میان سلول‌ها از خون مادری به سمت گردش خون جنین منتقل می‌کند (فصل ۱۴ را ببینید). در مهره‌داران بالغ، FcRn روی سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها یافت می‌شود و به IgG که از طریق پینوسیتوز از خون به درون اندوزوم منتقل می‌شود، متصل می‌گردد. IgG در محیط اسیدی اندوزوم به FcRn متصل باقی می‌ماند. FcRn، IgG متصل شده را به سمت لیزوزوم‌ها هدف‌گیری نمی‌کند (سرنوشت معمول بسیاری از ملکول‌های بلعیده شده) بلکه دوباره به سطح سلول برمی‌گردد و آن را در pH خنثی خون آزاد نموده، مولکول IgG را به گردش خون باز می‌گرداند (شکل ۱۱-۵). ماندن داخل سلولی IgG دور از لیزوزوم‌ها، آن را از تجزیه سریع مانند سایر پروتئین‌های سرم نظیر دیگر ایزوتیپ‌های آنتی‌بادی محافظت می‌کند و در نتیجه ایزوتایپ IgG نیمه‌عمر نسبتاً طولانی دارد. نیمه عمرهای ۴ زیرکلاس IgG انسانی، با هم متفاوت است. IgG3 نسبتاً از طول عمر کوتاهی برخوردار است، زیرا اتصال ضعیفی با FcRn برقرار می‌کند. IgG1، IgG2 و IgG4 عمر طولانی دارند.

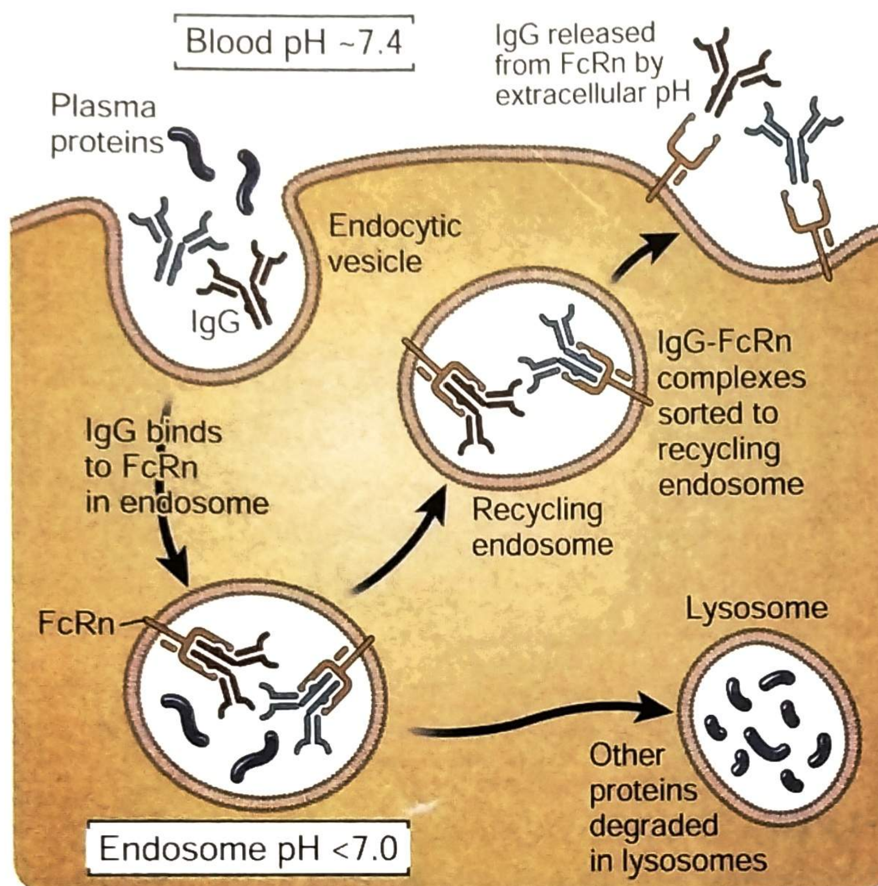
این نیمه‌عمر طولانی IgG به منظور بهره‌برداری درمانی در برخی پروتئین‌های تزریق شده، با تولید پروتئین‌های Fusion حاوی بخش‌های فعال بیولوژیکی پروتئین و بخشی از IgG Fc مورد استفاده قرار گرفته است. بخش Fc، پروتئین‌ها را قادر می‌سازد که به FcRn اتصال یابند و بدین ترتیب نیمه عمر پروتئین‌های تزریقی را افزایش می‌دهد. یک پروتئین Fusion (ادغامی) مفید درمانی، TNFR-Ig است که از دومین خارج سلولی پذیرندهٔ TNF نوع II (TNFR) ادغام شده به دومین Fc مولکول IgG تشکیل شده است. TNFR-Ig مشابه با آنتی‌بادی ضد TNF به TNF متصل شده و اعمال التهابی آن را مهار کرده و در درمان بیماری‌های خودایمن خاص مانند آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده و پسوریازیس مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل ۱۲-۵). یک پروتئین Fusion مفید درمانی دیگر CTLA-4-Ig می‌باشد که دارای دومین خارج سلولی پذیرندهٔ CTLA-4 است که با کمک محرک‌های B7 ادغام می‌شود و آنها را مهار می‌کند. این پروتئین نیز در درمان آرتریت روماتوئید و رد پیوند کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اتصال آنتی‌بادی و آنتی‌ژن

تمام اعمال آنتی‌بادی‌ها وابسته به توانایی آنها در اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن‌ها است. در ادامه ویژگی آنتی‌ژن‌ها و نحوهٔ شناسایی آنها توسط آنتی‌بادی‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

ماهیت آنتی‌ژن‌های بیولوژیک

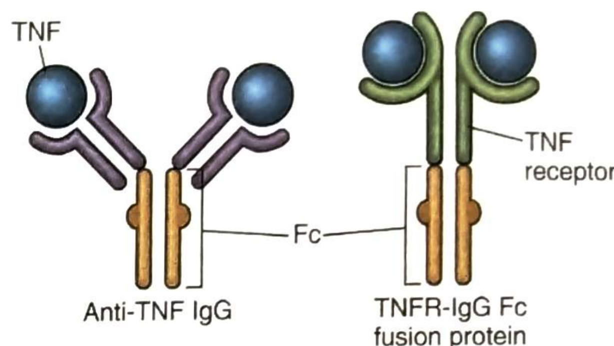
هر ماده‌ای که بتواند به طور اختصاصی به مولکول آنتی‌بادی یا TCR متصل شود آنتی‌ژن (antigen) نامیده می‌شود. آنتی‌ژن‌هایی که توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند می‌توانند تقریباً همه انواع مولکول‌های بیولوژیک مثل متابولیت‌های ساده حدواسط، قندها، لیپیدها، اتاکوئیدها (autacoids) و هورمون‌ها و همین طور ماکرومولکولهایی



شکل ۱۱-۵. neonatal Fc receptor (FcRn) با نیمه‌عمر طولانی مولکول‌های IgG در ارتباط است. مولکول‌های IgG میکروپینوسیتوز شده در سلول‌های اندوتلیال به FcRn، که یک پذیرندهٔ متصل‌شونده به IgG در محیط اسیدی اندوزوم‌ها است متصل می‌شوند. در سلول‌های اندوتلیال FcRn مولکول‌های IgG را دور از تخریب لیزوزومی نگه می‌دارند و هنگامی که وزیکول‌ها به سطح سلول متصل می‌شوند کمپلکس FcRm را ایجاد نموده و به pH خنثی رسیده و آزاد می‌شوند.

چون کمپلکس کربوهیدرات‌ها، فسفولیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها باشند. در مقابل، اکثر سلول‌های T فقط پپتیدها را شناسایی می‌کنند (فصل ۶ را ببینید).

همهٔ آنتی‌ژن‌هایی که توسط لنفوسیت‌های اختصاصی یا آنتی‌بادی‌های ترشح شده شناسایی می‌شوند، قادر به فعال‌کردن لنفوسیت‌ها نمی‌باشند. مولکول‌هایی را که سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی می‌شوند، **ایمونوژن** (immunogen) می‌نامند. ماکرومولکول‌ها در تحریک سلول‌های B برای شروع پاسخ‌های ایمنی هومورال مؤثر می‌باشند، زیرا سلول‌های B برای فعال‌شدن نیازمند کنار هم قرارگرفتن (cross-linking - اتصال متقاطع) پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متعدد می‌باشند. مولکول‌های شیمیائی کوچک مثل دی‌نیتروفنل قادر به اتصال به آنتی‌بادی هستند و از این رو آنتی‌ژن می‌باشند اما به تنهایی نمی‌توانند سلول‌های B را فعال کنند زیرا آنها در یک زمان، فقط به یک پذیرنده سلول B می‌توانند متصل شوند. ایمونولوژیست‌ها معمولاً به منظور تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه چنین مواد شیمیایی کوچکی، قبل از ایمونیزه کردن، چندین کپی از مولکول‌های کوچک را به پروتئین یا پلی‌ساکارید متصل می‌نمایند. در این موارد، مولکول شیمیایی کوچک **هاپتن** (hapten) و مولکول بزرگی که به آن کونژوگه شده است **حامل** (carrier) نامیده می‌شود. مجموعهٔ هاپتن - کریر برخلاف هاپتن آزاد، می‌تواند به چندین پذیرنده آنتی‌ژنی در سطح یک سلول B متصل شود و از این رو به عنوان یک ایمونوژن عمل کند این پدیده، جهت تولید واکسن‌های کارآمد به کار گرفته شده است (فصل ۱۲ را ببینید).

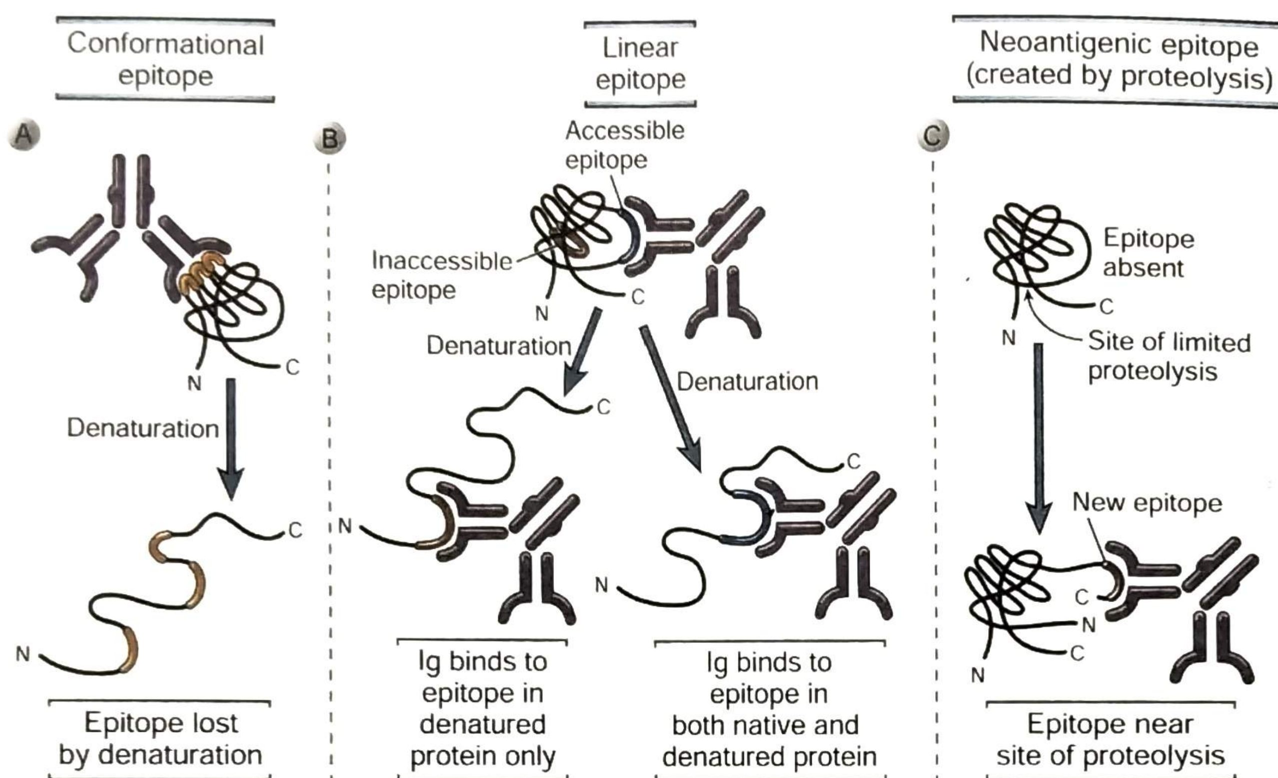


شکل ۱۲-۵. یک آنتی‌منوکلونال و یک پروتئین فیوژن پذیرنده سایتوکاین- ایمونوگلبولین G (IgG) که هر دو استفادهٔ درمانی دارند. یک آنتی‌بادی اختصاصی فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) (سمت چپ) می‌تواند به سایتوکاین متصل شده و آن را مهار نماید. دومین خارج سلولی پذیرنده TNF (سمت راست) نیز یک آنتاگونیست سایتوکاین بوده و اتصال این دومین پذیرنده محلول به یک دومین IgG Fc (به وسیله تکنولوژی DNA نوترکیب) نیمه عمر پذیرنده را در گردش خون افزایش می‌دهد.

ماکرومولکول‌ها مانند پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک بسیار بزرگتر از ناحیهٔ اتصالی آنتی‌ژن در یک مولکول آنتی‌بادی هستند (شکل ۶-۵). بنابراین، هر مولکول آنتی‌بادی فقط به بخشی از ماکرومولکول که **شاخص** (determinant) یا **اپی‌توپ** (epitope) نامیده می‌شود، اتصال می‌یابد. این دو واژه مترادف هم هستند و در سراسر این کتاب به جای همدیگر به کار می‌روند. بخشی از آنتی‌بادی که مستقیماً با اپی‌توپ برهمکنش دارد پاراتوپ نامیده می‌شود. به طور معمول، ماکرومولکول‌ها دارای چند شاخص می‌باشند؛ برخی از این شاخص‌ها ممکن است تکراری باشند که با توجه به تعریف، هر یک از آنها می‌توانند به یک آنتی‌بادی متصل گردند. حضور چندین شاخص یکسان در یک آنتی‌ژن را **پلی‌والان (polyvalency)** یا **مولتی‌والان (multivalency)** بودن می‌نامند. اکثر پروتئین‌های کروی دارای چندین اپی‌توپ یکسان نبوده و پلی‌والان نیستند، اما بسیاری از پروتئین‌های یکسان ممکن است بر سطح سلولی نظیر سطح میکروب‌ها آرایش پلی‌والان نشان دهند. در مورد پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک، اپی‌توپ‌های یکسانی در فواصل منظم قرار گرفته‌اند و در همان مولکول تکرار می‌شوند که به این مولکول‌ها پلی‌والان می‌گویند. کربوهیدرات‌ها نیز می‌توانند بر روی سطوح میکروبی آرایش‌های پلی‌والان نشان دهند. آنتی‌ژن‌های پلی‌والان می‌توانند باعث تجمع پذیرنده‌های سلول B و در نتیجه شروع فرآیند فعال‌شدن سلول B شوند (فصل ۱۲ را ببینید).

آرایش فضایی اپی‌توپ‌های مختلف بر روی یک مولکول پروتئینی منفرد ممکن است از چند طریق بر اتصال آنتی‌بادی‌ها تأثیر بگذارد. هنگامی که شاخص‌ها از نظر فضایی به خوبی از هم جدا باشند، دو یا چند مولکول آنتی‌بادی می‌توانند به یک آنتی‌ژن پروتئینی متصل شوند بدون این که بر روی همدیگر تأثیر بگذارند؛ چنین شاخص‌هایی با هم همپوشانی ندارند (nonoverlapping). زمانی که دو شاخص نزدیک یکدیگر باشند، اتصال آنتی‌بادی به شاخص اول ممکن است با اتصال آنتی‌بادی به شاخص دوم تداخل فضائی ایجاد کند، چنین شاخص‌هایی با هم همپوشانی دارند (overlapping). در موارد نادری، اتصال آنتی‌بادی اول سبب تغییر در ساختار فضائی آنتی‌ژن می‌شود و با روش‌هائی غیر از ممانعت فضایی روی اتصال آنتی‌بادی دوم به قسمت دیگری از پروتئین تأثیر مثبت یا منفی می‌گذارد. چنین واکنش‌های متقابل را اثرات آلوستریک (allosteric effects) می‌نامند.

هر شکل یا سطح در دسترس از یک مولکول که توسط آنتی‌بادی شناسایی می‌شود یک شاخص آنتی‌ژنیک یا یک اپی‌توپ را تشکیل می‌دهد. شاخص‌های آنتی‌ژنی ممکن است بر روی هر نوع ترکیبی نظیر کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک یافت شوند، که این شناسایی تنها محدود به موارد نامبرده شده نمی‌باشد. در مورد پروتئین‌ها، شکل‌گیری برخی از شاخص‌ها فقط وابسته به ساختمان اول مولکول می‌باشند و برخی دیگر ناشی از ساختمان سوم یا شکل فضایی آنها می‌باشند (شکل ۱۳-۵). اپی‌توپ‌هایی که از چندین واحد اسید آمینه مجاور هم بوجود می‌آیند، به نام شاخص‌های خطی (linear determinants) نامیده می‌شوند. معمولاً جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در یک آنتی‌بادی می‌تواند به شاخص‌های خطی به طول تقریبی ۶ اسید آمینه متصل شود. شاخص‌های خطی در پروتئین تا خوردهٔ طبیعی، به شرطی می‌توانند در دسترس آنتی‌بادی‌ها قرار گیرند که در قسمت



شکل ۱۳-۵. ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی. شاخص‌های آنتی‌ژنی (که با رنگ‌های نارنجی، قرمز و آبی نشان داده شده‌اند)، به چین‌خوردگی پروتئین (شاخص‌های فضایی) و ساختمان اول‌بستگی دارند. برخی از شاخص‌ها در پروتئین‌های طبیعی در دسترس هستند و در اثر دناتوره شدن از بین می‌روند (**A**)، در حالی که بقیه فقط بعد از بازشدن چین‌خوردگی پروتئین، ظاهر می‌شوند (**B**). شاخص‌های جدید در اثر تغییرات پس از سنتز مانند شکسته شدن پیوند پپتیدی به وجود می‌آیند (**C**). N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

سطحی آن یا در ناحیه‌ای با ساختار فضایی گسترده (extended conformation)واقع شده باشند. در سایر موارد، شاخص‌های خطی در شکل فضائی طبیعی، قابل دسترسی نیستند و فقط زمانی که پروتئین دناتوره (denatured) شود، ظاهر می‌گردند. برعکس، شاخص‌های فضایی (conformational determinants) مجموعه‌ای از واحدهای اسید آمینه‌ای هستند که پشت سرهم (در یک ردیف) نمی‌باشند و در هنگام تاخوردگی مولکول پروتئین، در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه شاخص‌های خطی خاص و آنتی‌بادیهای اختصاصی برای شاخص‌های فضایی می‌توان به ترتیب مشخص نمود که آیا پروتئین دناتوره شده یا شکل فضایی طبیعی خود را حفظ کرده است. پروتئین‌ها ممکن است در معرض تغییراتی چون گلیکوزیلاسیون، فسفوریلاسیون، یوبیکوئیتیناسیون، استیلاسیون و یا پروتئولیز قرار گیرند. این تغییرات با تغییر در ساختمان پروتئین می‌توانند اپی‌توپ‌های جدید ایجاد کنند. اپی‌توپ‌های جدید همچنین ممکن است در یک تومور، به واسطه موتاسیون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین‌های خودی ایجاد شوند. این اپی‌توپ‌ها که به واسطه تغییرات پس از ترجمه یا موتاسیون القا می‌شوند شاخص‌های آنتی‌ژنی جدید (neoantigenic determinants) نامیده می‌شوند و توسط آنتی‌بادیهای اختصاصی قابل شناسایی هستند.

اساس ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی‌ژن

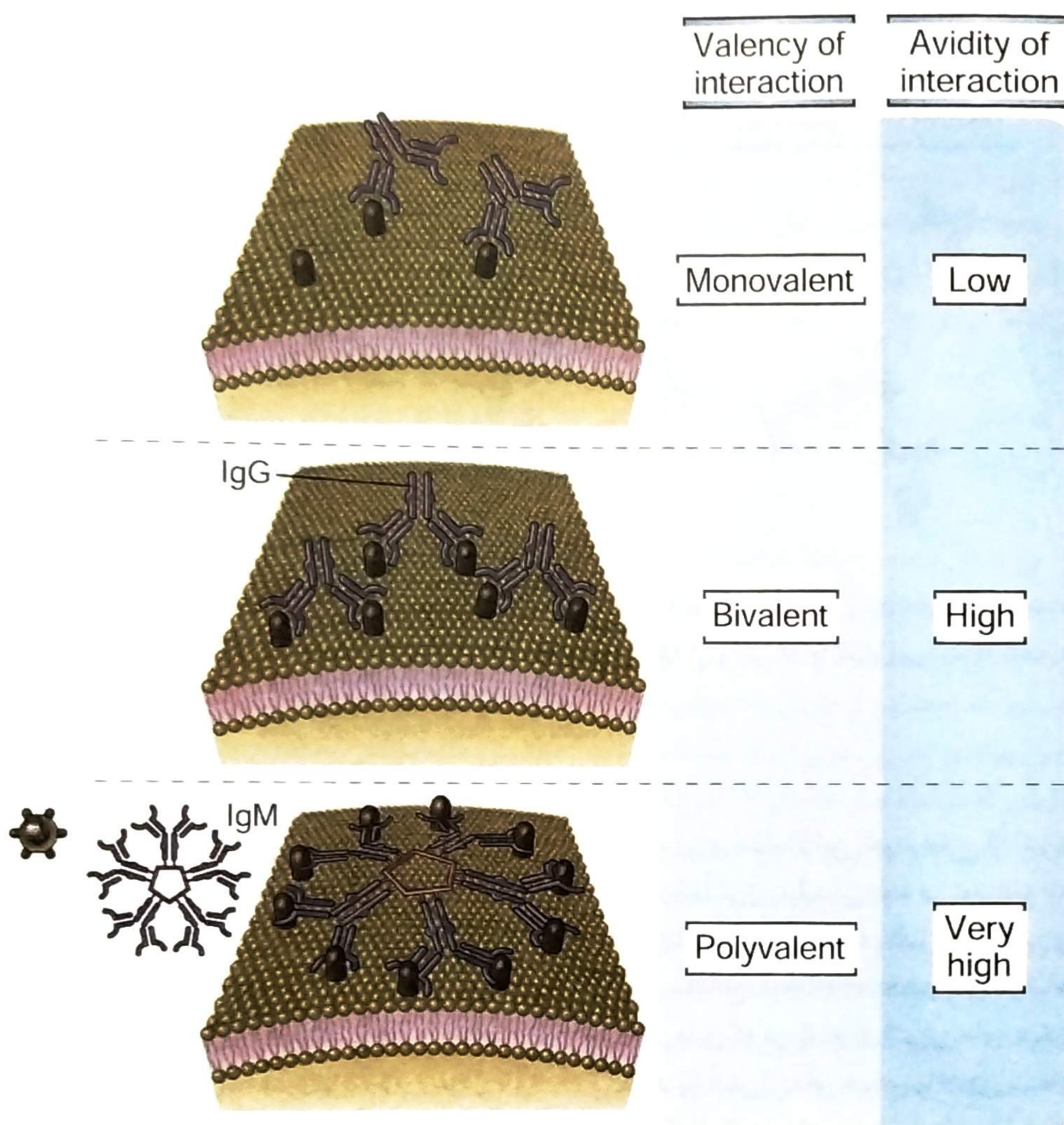
جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در اکثر آنتی‌بادی‌ها سطوح صافی هستند که می‌توانند پذیرای اپی‌توپهای فضایی ماکرومولکول‌ها باشند و اتصال آنتی‌بادیها به ماکرومولکولهای بزرگ را میسر کنند (شکل ۶-۵). CDR های شش‌گانه، سه تا از زنجیره سبک و سه تا از

زنجیرهٔ سنگین می‌توانند گسترش پیدا کرده و یک سطح وسیع را ایجاد نمایند. در تعدادی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای مولکول‌های کوچک مانند مونوساکاریدها و داروها، آنتی‌ژن به شیار ایجاد شده از طریق کنار هم قرارگرفتن CDR های دومین‌های VL و VH متصل می‌شود.

شناسایی آنتی‌ژن به وسیلهٔ آنتی‌بادی به صورت اتصال غیرکووالان و برگشت‌پذیر است. انواع واکنش‌های غیرکووالان از جمله نیروهای الکترواستاتیک، پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالانس و واکنش‌های هیدروفوبیک در اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی شرکت می‌کنند. اهمیت نسبی هر یک از این پیوندها بسته به ساختار جایگاه اتصالی آنتی‌ژن هر مولکول آنتی‌بادی و ساختار شاخص‌های آنتی‌ژنیک تغییر می‌کند. نیروی اتصالی بین یک جایگاه اتصالی آنتی‌بادی و یک اپی‌توپ آنتی‌ژنی را **میل پیوندی** (affinity) آنتی‌بادی گویند. معمولاً میل پیوندی رابا ثابت تفکیک ($[K_d]$ dissociation constant) نشان می‌دهند که نشانگر این است که جداکردن (dissociate) کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی و تبدیل آن به اجزاء سازندهٔ آن به وسیله تغییر غلظت آنها تا چه میزان ساده است. یک K_d کوچکتر، نشان‌دهنده واکنش قویتر یا میل پیوندی بالاتر است چون غلظت کمتری از آنتی‌ژن و آنتی‌بادی جهت تشکیل کمپلکس مورد نیاز می‌باشد. در مورد آنتی‌بادی‌های تولید شده در جریان پاسخ‌های ایمنی تیپیک معمولاً K_d، بین 10^{-7} M تا 10^{-11} M تغییر می‌کند. سرم فرد ایمیونیزه شده، حاوی مخلوطی از آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی مختلف برای آنتی‌ژن است.

مولکول آنتی‌بادی به دلیل داشتن ناحیه لولا انعطاف‌پذیر می‌باشد، از این رو یک آنتی‌بادی می‌تواند با بیش از یک جایگاه اتصالی به یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی متصل شود. در IgG یا IgE این اتصال می‌تواند حداکثر با دو جایگاه اتصالی انجام شود که هر یک از آنها روی یک Fab قرار گرفته‌اند. ولی در مورد IgM پنتامر، هر آنتی‌بادی به تنهایی می‌تواند با حداکثر ده جایگاه مختلف، اتصال نیز برقرار کند (شکل ۱۴-۵). آنتی‌ژن‌های پلی‌والان بیش از یک کپی از هر یک شاخص خاص را دارند. علی‌رغم این که میل پیوندی هر جایگاه اتصال به آنتی‌ژن برای هر یک از اپی‌توپ‌های یک آنتی‌ژن پلی‌والان یکسان می‌باشد ولی نیروی اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، با درنظر گرفتن تمام جایگاه‌های اتصالی آنتی‌بادی به تمام اپی‌توپهای در دسترس آنتی‌ژن محاسبه می‌گردد. این نیروی کلی اتصال را **میل پیوندی تام** (avidity) گویند و بسیار قویتر از میل پیوندی هر یک از جایگاه‌ها به تنهایی می‌باشد. بنابراین، یک مولکول IgM با میل پیوندی پایین می‌تواند به طور بسیار محکمی به یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی متصل شود، چون تعداد زیادی از واکنش‌های با میل پیوندی پایین (تا ۱۰ پیوند در هر مولکول IgM) می‌توانند یک واکنش با میل پیوندی تام قوی به‌وجود آورند.

همانطور که قبلاً شرح داده شد، آنتی‌ژن‌های پلی‌والان در فعال‌کردن سلول‌های B اهمیت دارند. واکنش‌های چند ظرفیتی بین آنتی‌ژن و آنتی‌بادی، از نظر بیولوژیک حائز اهمیت هستند، زیرا بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها زمانی به اندازه مطلوب تحریک می‌شوند که دو یا چند مولکول آنتی‌بادی از طریق اتصال به یک آنتی‌ژن چندظرفیتی در کنار هم قرار گیرند. اگر یک آنتی‌ژن چندظرفیتی با آنتی‌بادی اختصاصی خود در یک لولهٔ آزمایش مخلوط شود، این دو به یکدیگر اتصال پیداکرده و **کمپلکس‌های ایمنی** (immune complexes) را به وجود می‌آورند (شکل ۱۵-۵). در غلظت‌های مناسب که منطقه تعادل (zone of equivalence) نامیده می‌شود آنتی‌بادی و آنتی‌ژن شبکه‌ای با اتصالات متقاطع وسیع از مولکول‌های چسبیده تشکیل می‌دهند به گونه‌ای که تمام و یا اکثر مولکول‌های آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به صورت توده‌های بزرگی به همدیگر متصل می‌شوند. تجزیه کمپلکس‌های ایمنی به توده‌های کوچکتر هم از طریق افزایش غلظت آنتی‌ژن صورت می‌گیرد که در آن مولکول‌های آنتی‌ژن آزاد، جای آنتی‌ژن اتصال یافته به آنتی‌بادی را می‌گیرند (ناحیهٔ فزونی آنتی‌ژن zone of antigen excess) و هم از طریق افزایش غلظت آنتی‌بادی صورت می‌گیرد که در آن مولکول‌های آنتی‌بادی آزاد به جای آنتی‌بادی‌های اتصال یافته به شاخص‌های آنتی‌ژنی قرار می‌گیرند (ناحیهٔ فزونی آنتی‌بادی zone of antibody excess). اگر ناحیه تعادل در بدن (in vivo) حاصل شود، کمپلکس‌های ایمنی بزرگ در گردش خون تشکیل می‌شوند. کمپلکس‌های ایمنی که در دیواره عروق خونی بافت‌ها به دام افتاده‌اند یا در آن محل شکل

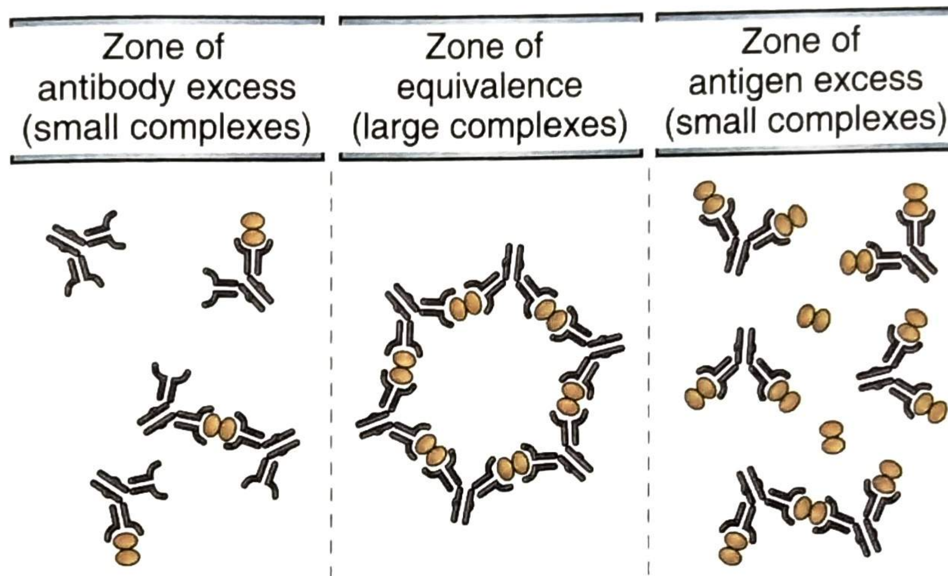


شکل ۱۴-۵. ظرفیت و میل پیوندی تام واکنشهای آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی. آنتی‌ژنهای تک‌ظرفیتی یا اپی‌توپهائی که در فاصلهٔ دور از همدیگر بر سطوح سلولی قرار دارند، با یک جایگاه اتصالی یک مولکول آنتی‌بادی وارد واکنش می‌شوند. اگرچه میل پیوندی این واکنش ممکن است بالا باشد ولی میل پیوندی تام آن نسبتاً پائین است. زمانی که شاخص‌های تکراری بر روی یک سطح سلولی به اندازهٔ کافی نزدیک به همدیگر هستند، هر دو جایگاه اتصالی آنتی‌ژن یک مولکول ایمونوگلبولین G (IgG) می‌توانند اتصال یابند و باعث به‌وجود آمدن میل پیوندی تام بالاتری گردند که ناشی از واکنش دوظرفیتی می‌باشد. ناحیهٔ لولای مولکول IgG، تغییرشکل مورد نیاز برای اشغال‌شدن همزمان هر دو جایگاه اتصالی را فراهم می‌کند. مولکولهای IgM، ده جایگاه اتصال به آنتی‌ژن یکسان دارند که از نظر تئوری می‌توانند به طور همزمان به ده شاخص تکراری یکسان بر روی یک سطح سلولی متصل شوند و در نتیجه باعث به‌وجودآمدن واکنش پلی‌والان با میل پیوندی تام بالا گردند.

گرفته‌اند، می‌توانند آغازگر واکنش التهابی و در نتیجه بیماری‌های کمپلکس ایمنی (immune complex diseases) باشند (فصل ۱۹ را ببینید).

ارتباط بین ساختار و عملکرد مولکول‌های آنتی‌بادی

بسیاری از خصوصیات ساختاری آنتی‌بادیها برای شناسایی آنتی‌ژنها و انجام اعمال اجرائی‌شان ضروری هستند. در



شکل ۱۵-۵. کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی. اندازه کمپلکس‌های (ایمنی) آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی حاصل اثر غلظت‌های نسبی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی می‌باشد. کمپلکس‌های بزرگ در غلظت‌هایی از آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی و آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌شوند که ناحیه تعادل نامیده می‌شوند، در حالت فزونی نسبی آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی کمپلکس‌ها کوچکتر هستند.

بخش بعدی، ما چگونگی مشارکت ساختمان آنتی‌بادی در اعمال آنها را بطور خلاصه شرح خواهیم داد.

ویژگی‌های مرتبط با شناسایی آنتی‌ژن

آنتی‌بادی‌ها قادر به شناسائی اختصاصی طیف وسیعی از آنتی‌ژنها با افینیتی متفاوت هستند. تمام ویژگی‌های شناسائی آنتی‌ژن ناشی از خواص ناحیه V آنتی‌بادی است.

ویژگی *(Specificity)*

آنتی‌بادی‌ها ویژگی قابل توجهی برای آنتی‌ژن‌ها دارند و تفاوت‌های جزئی در ساختار شیمیایی آنها را از هم تشخیص می‌دهند. این ویژگی دقیق آنتی‌بادی‌ها در مورد شناسایی همه انواع مولکول‌ها صدق می‌کند. برای نمونه، آنتی‌بادی‌ها می‌توانند دو شاخص خطی پروتئین را از هم تشخیص دهند که فقط در موقعیت یک اسید آمینه جانشین که تأثیر کمی هم بر روی ساختمان دوم پروتئین دارد، با هم تفاوت دارند. این درجه از ویژگی برای این که آنتی‌بادی‌های تولید شده در پاسخ به آنتی‌ژن‌های یک میکروب با مولکول‌های خودی دارای ساختمان مشابه یا آنتی‌ژن‌های میکروبی دیگر واکنش ندهند، ضروری است. با این وجود، بعضی از آنتی‌بادی‌هایی که علیه یک آنتی‌ژن تولید می‌شوند می‌توانند به آنتی‌ژن‌های مختلف اما با ساختمان مشابه متصل شوند. این واکنش را **واکنش متقاطع** (cross-reaction) گویند. گاهی اوقات آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به آنتی‌ژن‌های میکروبی تولید می‌شوند با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع نشان می‌دهند که اساس ایجاد بیماری‌های ایمنولوژیک خاصی می‌باشد (فصل ۱۹ را ببینید).

تنوع *(Diversity)*

همانطور که در ابتدای فصل گفته شد، هر فرد قادر است تعداد بسیار زیادی از آنتی‌بادی‌ها را با ساختمان متمایز، در حدود میلیون‌ها نوع را تولید نماید که هر یک ویژگی مجزایی دارند. در هر فرد توانایی آنتی‌بادی‌ها را در اتصال اختصاصی به تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های مختلف **تنوع** (diversity) و مجموعهٔ کلی آنتی‌بادی‌ها با ویژگی‌های مختلف را **گنجینهٔ آنتی‌بادی** (antibody repertoire) می‌نامند. مکانیسم‌های ژنتیکی که باعث تولید چنین گنجینهٔ عظیم آنتی‌بادی‌ها می‌شوند، منحصراً در لنفوسیت‌های B روی می‌دهند (و مکانیسم‌های مشابهی برای ایجاد تنوع TCR در

سلول‌های T وجود دارد). این تنوع، حاصل بازآرائی تصادفی مجموعه‌ای محدود از توالی‌های DNA ژرم‌لاین (germline) به ارث رسیده (که طی آن ژن‌های عملکردی کدکنندهٔ مناطق V زنجیره‌های سنگین و سبک، تشکیل می‌شوند) و همچنین اضافه‌شدن توالی نوکلئوتیدها طی پدیدهٔ بازآرایی می‌باشد. این مکانیسم‌ها به تفصیل در فصل ۸ بحث می‌شوند. میلیون‌ها تغییر ساختاری در مناطق بسیار متغیر اتصال به آنتی‌ژن در هر دو زنجیره سنگین و سبک روی می‌دهند و به همین علت، تعیین‌کننده ویژگی در برابر آنتی‌ژن‌ها می‌باشند.

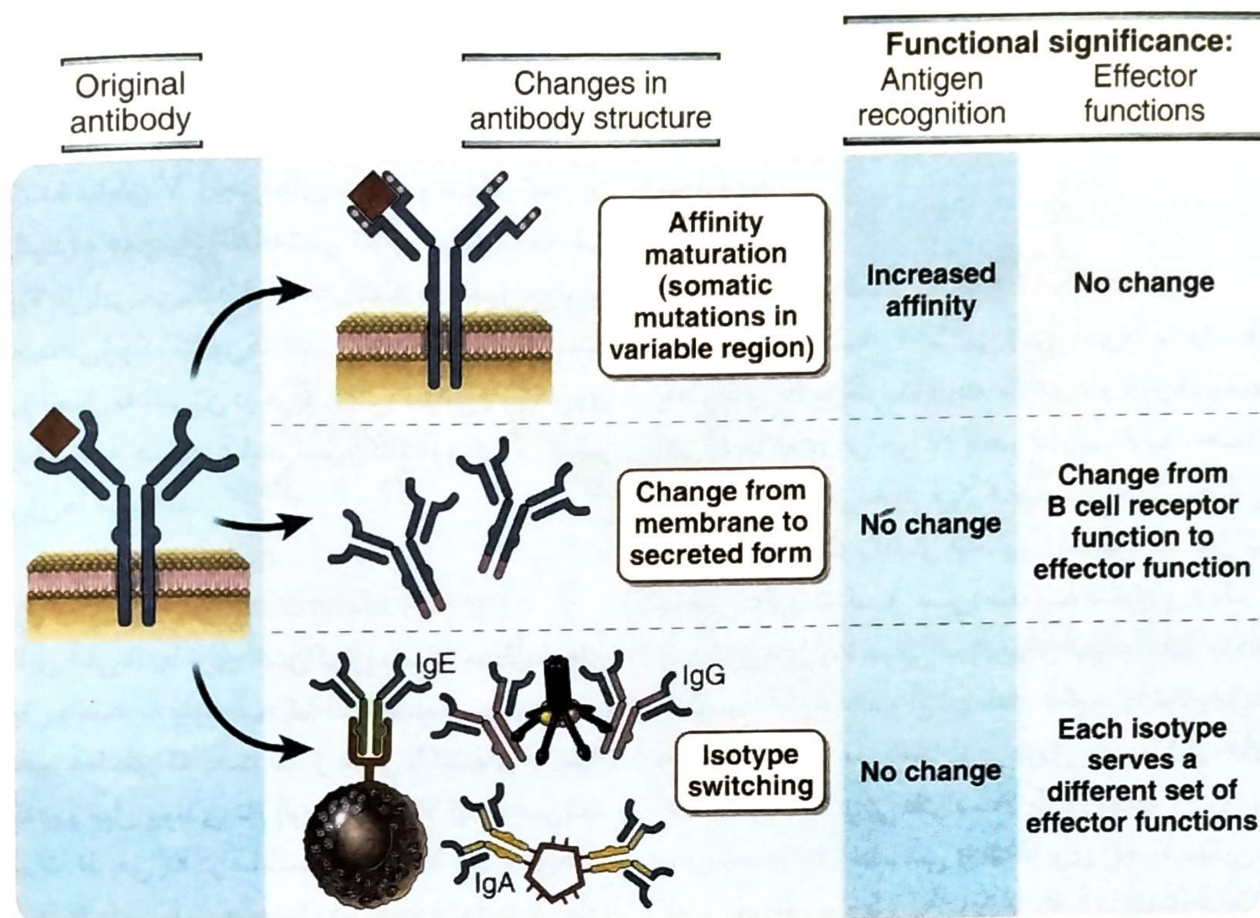
بلوغ میل پیوندی *(Affinity maturation)*

توانایی آنتی‌بادیها برای خنثی کردن سموم و میکروب‌های عفونی وابسته به پیوند محکم آنها است. این پیوندهای محکم، همانطور که بحث شد از طریق واکنشهای با میل پیوندی و میل پیوندی تام (اویدیتی) بالا ایجاد می‌شود. تغییرات ظریفی که در ساختمان مناطق V آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی روی می‌دهند، مکانیسمی است که منجر به تولید آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا می‌شوند. این تغییرات به دلیل پدیده موتاسیون سوماتیک (somatic mutation) در لنفوسیت‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند که در این روند ساختمان‌های دومین V جدیدی به وجود می‌آیند که بعضی از آنها با میل پیوندی بیشتری از دومین‌های V اصلی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند (شکل ۱۶-۵). آن دسته از سلول‌های B که آنتی‌بادی با میل پیوندی بالاتر تولید می‌کنند، ترجیحاً به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و در نتیجهٔ گزینش (selection) متعاقب تماس‌های بعدی با آنتی‌ژن، سلول‌های B غالب (dominant) را ایجاد می‌کنند. این روند را **بلوغ میل پیوندی** (affinity maturation) می‌نامند که منجر به افزایش میانگین میل پیوندی آنتی‌بادی‌های متصل شونده به یک آنتی‌ژن در طی پیشرفت پاسخ هومورال می‌شود. بنابراین، K_d یک آنتی‌بادی که در طی پاسخ ایمنی اولیه در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی ایجاد می‌شود بین 10^{-7}-10^{-9} M است در پاسخ‌های بعدی به همان آنتی‌ژن (پاسخ‌های ثانویه) که ممکن است در عفونت‌های مکرر با همان گونه‌های میکروب و یا در ایمونیزاسیون‌های مکرر رخ دهد، میل پیوندی افزایش یافته و اغلب منجر می‌شود که K_d به 10^{-11}M یا حتی کمتر از این برسد. مکانیسم‌های بلوغ میل پیوندی در فصل ۱۲ بحث خواهند شد.

ویژگی‌های مرتبط با اعمال اجرایی

بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها با واسطهٔ بخش‌های Fc مولکول‌ها انجام می‌شوند و ایزوتایپ‌های آنتی‌بادیها که در نواحی Fc با هم تفاوت دارند، اعمال مجزایی انجام می‌دهند. قبلاً گفتیم که اعمال اجرائی آنتی‌بادی‌ها مستلزم اتصال نواحی C زنجیرهٔ سنگین که بخش Fc را تشکیل می‌دهند، به سلولهای دیگر و پروتئین‌های پلاسمائی است. برای نمونه، IgG سطح میکروب را می‌پوشاند و آنها را هدف فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها وماکروفاژها قرار می‌دهد. بدین‌طریق که مولکول IgG اتصال یافته به آنتی‌ژن قادر است از طریق منطقه Fc خود به پذیرنده‌های Fc اختصاصی (FcRs) برای زنجیرهٔ سنگین γ که بر روی نوتروفیلها و ماکروفاژها یافت می‌شوند، متصل شود. در مقابل، IgE به ماست‌سل‌ها متصل شده و باعث تخلیهٔ گرانول‌های ماست‌سل‌ها می‌شود، زیرا ماست‌سل‌ها FcRهای اختصاصی برای IgE را بارز می‌کنند. مکانیسم مؤثر دیگر در ایمنی هومورال که وابسته به Fc می‌باشد، فعال‌شدن مسیر کلاسیک کمپلمان است. این سیستم، میانجی‌های التهابی تولید می‌کند و موجب افزایش فاگوسیتوز و لیز میکروب‌ها می‌شود. این مسیر با اتصال یکی از پروتئین‌های کمپلمان به نام C1q به نواحی Fc، در IgG یا IgM کمپلکس‌شده با آنتی‌ژن، آغاز می‌گردد. در ایزوتایپ‌های مختلف، جایگاه‌های اتصالی به کمپلمان و FcR در دومین‌های C زنجیره سنگین می‌باشند (به شکل ۱-۵ نگاه کنید). ساختمان و اعمال FcRs و پروتئین‌های کمپلمان در فصل ۱۳ بحث می‌شوند.

اعمال اجرائی آنتی‌بادیها تنها بوسیله مولکول‌های Ig متصل به آنتی‌ژن و نه Ig آزاد آغاز می‌شوند. دلیل این که تنها آنتی‌بادیهای متصل به آنتی‌ژن‌ها مکانیسم‌های اجرایی را فعال می‌کنند این است که دو یا تعداد بیشتری از قطعات Fc آنتی‌بادی کنار هم برای اتصال پروتئین‌های کمپلمان و FcRهای فاگوسیت‌ها لازم هستند (فصل ۱۳) و سیستم‌های



شکل ۱۶-۵. تغییرات ساختار آنتی‌بادی در جریان پاسخ‌های ایمنی هومورال. در این شکل تغییرات ساختاری آنتی‌بادیهائی که به وسیلهٔ اخلاف سلول‌های B فعال‌شده (یک کلون) ایجاد می‌شوند و نیز تغییرات مرتبط با اعمال آنها به تصویر درآمده است. در طی بلوغ میل پیوندی، موتاسیون‌هایی در مناطق متغیر (V) (که با نقاط زرد نشان داده شده‌اند) روی می‌دهند که سبب تغییر در ویژگی دقیق آنتی‌بادی بدون تغییر در اعمال اجرایی وابسته به مناطق ثابت (C) آن می‌شوند. سلول‌های B فعال شده از سلول‌هایی که به طور عمده آنتی‌بادی‌های غشایی با مناطق درون غشایی و سیتوپلاسمی دارند به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند.آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده ممکن است موتاسیون در ژن V را نشان دهند یا ندهند (یعنی ترشح آنتی‌بادی می‌تواند قبل و یا بعد از بلوغ میل پیوندی انجام گیرد).در هنگام ایزوتایپ سوئیچینگ، تغییرات در مناطق ثابت اتفاق می‌افتند (که با تغییر رنگ بنفش به سبز یا زرد نشان داده شده‌اند) اما در مناطق V اتصالی آنتی‌ژن تغییری روی نمی‌دهد. ایزوتایپ سوئیچینگ هم در آنتی‌بادیهای ترشحی و هم در غشایی دیده می‌شود. اساس مولکولی این تغییرات در فصل ۱۲ بحث می‌شوند.

اجرائی متفاوتی را تحریک می‌کنند. نیاز به مولکولهای آنتی‌بادی در کنار هم جهت فعال شدن مکانیسم‌های اجرائی، موجب می‌شود که این مکانیسم‌ها در جهت حذف آنتی‌ژنهائی که به طور اختصاصی توسط آنتی‌بادی شناسائی شده‌اند عمل نمایند و از بروز پاسخ‌های اضافی و نامناسب به وسیله آنتی‌بادیهای آزاد در گردش خون جلوگیری به عمل آید.

تغییرات ایزوتایپ آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال بر روی چگونگی عمل پاسخ‌ها جهت ریشه‌کن کردن آنتی‌ژن‌ها، تأثیر می‌گذارند. به دنبال تحریک آنتی‌ژنی، یک کلون منفرد از سلول‌های B، آنتی‌بادیهایی با ایزوتایپ‌های مختلف و دومین‌های V یکسان که ویژگی آنها در برابر آنتی‌ژن یکسان می‌باشد تولید می‌کند. سلول‌های B بکر (naive) همزمان IgM و IgD را به عنوان پذیرنده غشائی آنتی‌ژن تولید می‌کنند. هنگامی که این سلول‌های B به وسیلهٔ آنتی‌ژن‌های بیگانه، به ویژه با منشأ میکروبی، فعال می‌شوند تحت روندی به نام **ایزوتایپ (یا کلاس) سوئیچینگ** (isotype [class] switching) قرار می‌گیرند که در جریان آن، نوع منطقه C_H و بنابراین

ایزوتایپ آنتی‌بادی تولیدشده توسط سلول‌های B تغییر می‌کند اما مناطق V و ویژگی بدون تغییر باقی می‌مانند (شکل ۱۶-۵ را ببینید). در نتیجهٔ ایزوتایپ سوئیچینگ، اخلاف (progeny) سلول‌های B اصلی بارزکنندهٔ IgM و IgD ممکن است ایزوتایپ‌ها و زیرکلاس‌های مختلفی تولید کنند که بخوبی قادر به حذف آنتی‌ژن می‌باشند. برای مثال پاسخ آنتی‌بادی غالب در برابر بیشتر باکتری‌ها و ویروس‌ها در خون از نوع IgG است اما چنین میکروب‌ها در بافت‌های مخاطی (روده‌ها و مجاری هوایی) بیشتر تولید IgA را برانگیخته می‌کنند که به طور مؤثری به لومن‌های این اندام‌ها ترشح می‌شوند. همچنین تغییر به ایزوتیپ IgG به دلیل نیمه‌عمر طولانی آن باعث افزایش تأثیر پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌شود. مکانیسم‌ها و اهمیت عملکردی پدیده ایزوتایپ سوئیچینگ در فصل ۱۲ توضیح داده خواهدشد.

نواحی C در زنجیره سنگین آنتی‌بادی‌ها توزیع بافتی مولکول‌های آنتی‌بادی را نیز تعیین می‌کنند. همانطور که قبلاً شرح دادیم، سلول‌های B بعد از فعال‌شدن به تدریج بروز آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء را کاهش داده و بیشتر آنتی‌بادی ترشحی بارز می‌کنند (شکل ۱۶-۵). IgA به طور مؤثر از طریق سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی ترشح می‌شود و در نتیجه اصلی ترین کلاس آنتی‌بادی در ترشحات مخاطی و شیر می‌باشد (فصل ۱۴). نوزادان بوسیله آنتی‌بادی‌های IgG که طی دوران جنینی از جفت دریافت می‌کنند، در مقابل عفونت‌ها محافظت می‌شوند. انتقال IgG مادر به نوزاد بواسطه FcRn انجام می‌شود که قبلاً به عنوان پذیرندهٔ مسئول نیمه عمر طولانی آنتی‌بادی IgG مورد بحث قرار گرفت.

خلاصه

- آنتی‌بادیها یا ایمونوگلبولین‌ها (Igs) خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌ها هستند که به اشکال غشایی و ترشحی توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌شوند.
- آنتی‌بادی‌های متصل به غشا به عنوان پذیرنده‌هایی عمل می‌نمایند که واسطه فعال شدن سلول‌های B از طریق آنتی‌ژن می‌باشند.
- آنتی‌بادی‌های ترشح شده از طریق خنثی کردن میکروب‌ها و توکسین‌ها و براه انداختن مکانیسم‌های اجرائی متعدد در جهت حذف آنتی‌ژنهای اتصال یافته عمل می‌کنند و به عنوان میانجی‌های ایمنی هومورال اختصاصی محسوب می‌شوند.
- مناطق اتصالی آنتی‌ژن در مولکول‌های آنتی‌بادی بسیار متغیر هستند و هر فرد میلیون‌ها آنتی‌بادی مختلف با ویژگی‌های آنتی‌ژنی مجزا تولید می‌کند.
- تمامی آنتی‌بادی‌ها یک ساختمان متقارن مرکزی مشترک شامل دو زنجیره سنگین یکسان که از طریق پیوند کووالان به هم متصل شده‌اند و دو زنجیره سبک یکسان دارند که هر زنجیره سبک به یکی از زنجیره‌های سنگین متصل می‌باشد. هر زنجیره از دو یا چندین دومین Ig باالگوی تاخوردگی مستقل تشکیل یافته است که هر دومین حدوداً دارای ۱۱۰ اسید آمینه با توالی‌های محافظت‌شده (conserved) و باندهای دی‌سولفیدی داخل زنجیره‌ای می‌باشد.
- دومین‌های انتهای آمینی زنجیره‌های سبک و سنگین، نواحی متغیر مولکول‌های آنتی‌بادی را به وجود می‌آورند که در بین آنتی‌بادی‌هائی با ویژگی‌های مختلف، فرق می‌کنند. نواحی V هر یک از زنجیره‌های سبک و سنگین حاوی نواحی بسیار متغیر مجزا، هر کدام به طول تقریبی ۱۰ اسید آمینه می‌باشند که از لحاظ فضایی طوری به هم می‌پیوندند تا جایگاه اتصالی آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی را ایجاد کنند.
- آنتی‌بادی‌ها براساس اختلافات مناطق C زنجیره سنگین که از سه یا چهار دومین Ig C تشکیل شده‌اند، به کلاسها و زیرکلاس‌های مختلف تقسیم می‌شوند که هر یک از آنها خواص اجرایی مختلفی دارند. کلاس‌های آنتی‌بادی عبارتند از: IgM، IgD، IgG، IgE و IgA. هر دو زنجیره سبک یک مولکول Ig منفرد، ایزوتایپ یکسان یعنی κ یا λ را دارند که در تنها دومین C خود با هم متفاوت هستند.
- بیشتر اعمال اجرایی آنتی‌بادیها به وسیلهٔ نواحی C زنجیره‌های سنگین انجام می‌شوند، اما این اعمال پس از اتصال آنتی‌ژن‌ها به جایگاه اتصالی موجود در ناحیه V، آغاز می‌گردند.
- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از یک کلون منفرد سلول B

تولید می‌شوند و یک شاخص آنتی‌ژنی منفرد را شناسایی می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را می‌توان در آزمایشگاه تولید کرد و به صورت گسترده‌ای در تحقیق، تشخیص و درمان کاربرد دارند.

- آنتی‌ژن‌های موادی هستند که به طور اختصاصی به آنتی‌بادی‌ها یا پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت T متصل می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند طیف وسیعی از مولکول‌های بیولوژیک، نظیر قندها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، و اسیدهای نوکلئیک را تشکیل می‌دهند. برخلاف اکثر پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T است که تنها آنتی‌ژن‌های پپتیدی را شناسایی می‌کنند.
- آنتی‌ژن‌های ماکرومولکولی دارای اپی‌توپ‌ها یا شاخص‌های متعددی هستند که هر یک از آنها، به وسیلهٔ یک آنتی‌بادی شناسایی می‌شوند. اپی‌توپ‌های خطی آنتی‌ژن‌های پروتئینی از کنار هم قرارگرفتن اسیدهای آمینه شکل می‌گیرند و شاخص‌های فضایی به واسطهٔ تاخوردگی زنجیره‌های پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شوند.
- میل پیوندی واکنش بین ناحیهٔ اتصالی یک مولکول آنتی‌بادی منفرد و یک اپی‌توپ منفرد، به صورت ثابت تفکیک (K_d) نشان داده می‌شود. آنتی‌ژن‌های پلی‌والان شامل اپی‌توپ‌های مشابه متعددی هستند که آنتی‌بادیهای یکسانی به آنها متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به دو یا در مورد IgM، حداکثر به ده اپی‌توپ مشابه به طور همزمان متصل شوند و باعث افزایش میل پیوندی تام واکنش آنتی‌ژن - آنتی‌بادی گردند.
- غلظت‌های نسبی آنتی‌ژنهای چند ظرفیتی و آنتی‌بادی‌ها می‌توانند کمپلکس‌های ایمنی تشکیل دهند که در بافت‌ها رسوب کرده و سبب آسیب بافتی می‌شوند.
- اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن می‌تواند بسیار اختصاصی باشد، به طوری که اختلافات جزئی در ساختمان‌های شیمیایی را از هم تشخیص دهد، اما واکنش‌های متقاطع نیز ممکن است رخ دهند که در آنها دو یا چند آنتی‌ژن به آنتی‌بادی یکسانی متصل می‌شوند.
- در یک دوره پاسخ ایمنی، تغییرات متعددی در ساختار آنتی‌بادی‌های تولید شده توسط یک کلون سلول B ممکن است روی دهد. سلولهای B در ابتدا فقط Ig متصل به غشاء را تولید می‌کنند، اما در سلول‌های B فعال شده و پلاسماسل‌ها، تولید Ig که ویژگی اتصال به آنتی‌ژن آن مانند Ig متصل به غشاء است ترشح می‌گردد. تغییرات در استفاده از قطعات ژنی ناحیهٔ C بدون تغییر در نواحی V، اساس پدیده ایزوتایپ سوئیچینگ را تشکیل می‌دهد که منجر به تغییر عملکرد اجرائی آنتی‌بادی بدون تغییردر ویژگی آن می‌گردد. موتاسیون‌های نقطه‌ای در مناطق V آنتی‌بادی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن سبب افزایش میل پیوندی برای همان آنتی‌ژن می‌شود (بلوغ میل پیوندی).

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Antibody Structure

Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. Antibody structure and function: the basis for engineering therapeutics. *Antibodies (Basel)*. 2019;8:55.

* Edelman GM, Poulik MD. Studies on structural units of the gamma-globulins. *J Exp Med*. 1961;13:861–884; and Poulik MD, Edelman GM. Comparison of reduced alkylated derivatives of some myeloma globulins and Bence-Jones proteins. *Nature*. 1961;191:1274–1276. *(These studies established that antibodies are made up of two disulfide linked chains. They led to the Nobel Prize for Gerald Edelman. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1972/edelman/lecture.*)*

*Ehrlich P. Experimental investigations on Immunity I . On ricin. *Deutsch med Wochenschr*. 1891;17:976–979; and Ehrlich P. Experimental investigations on immunity II. On Abrin. *Deutsch med Wochenschr.* 1891;17:1218–1219.

*Porter RR. The hydrolysis of rabbit γ-globulin and antibodies with crystalline papain. *Biochem J*. 1959;73:119–126; and Porter RR. Separation and isolation of fractions of rabbit gamma-globulin containing the antibody and antigenic combining sites. *Nature*. 1958;182:670–671. *(These studies on the identification of the Fab and Fc fragments of antibodies led to a Nobel prize for Rodney Porter. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1972/porter/lecture.*)*

Stanfield RL, Wilson IA. Antibody structure. *Microbiol Spectrum*. 2014;2.

Antibody Production and Monoclonal Antibodies

Carter PJ, Lazar GA. Next generation antibody drugs: pursuit of the 'high-hanging fruit'. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:197-223.

*Clackson T, Hoogenboom HR, Griffiths AD, Winter G. Making antibody fragments using phage display libraries. *Nature*. 1991;352:624–628. *(Greg Winter received the Nobel Prize for the concept of phage display libraries and the generation of antibodies without immunization. See* https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/winter/lecture.*)*

*Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;56:495–497. *(The first experimental generation of monoclonal antibodies. Georg Kohler and Cesar Milstein received the Nobel prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/kohler/lecture and https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/milstein/lecture.*)*

Lerner RA. Combinatorial antibody libraries: new advances, new immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:498–508.

Antibody Half-Life

Baldwin 3rd WM, Valujskikh A, Fairchild RL. The neonatal Fc receptor: key to homeostasic control of IgG and IgG-related biopharmaceuticals. *Am J Transplant*. 2019;19:1881–1887, 2019.

Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2015;35:235–254.

Ward ES, Devanaboyina SC, Ober RJ. Targeting FcRn for the modulation of antibody dynamics. *Mol Immunol*. 2015;67:131–141.

Therapeutic Applications of Antibodies

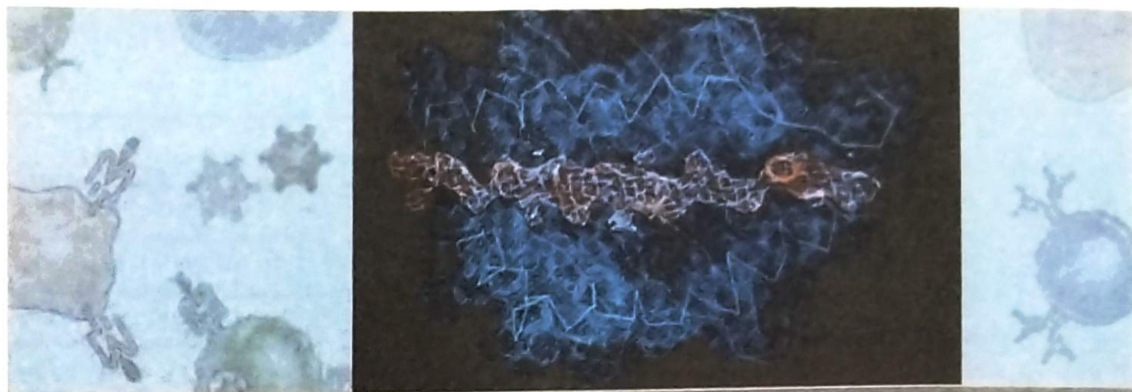
Beers SA, Glennie MJ, White AL. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127:1097–1101.

*Behring E, Kitasato S. Anti-toxic immunity to diphtheria and tetanus. *Deutsch med Wochenschr*. 1890;16:1113–1116. *(The discovery of antitoxins against diphtheria and tetanus. Emil Behring received the Nobel Prize for the use of serum therapy for the treatment of diphtheria and other infectious diseases. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/lecture.*)*

Crowe Jr JE. Principles of broad and potent antiviral human antibodies: insights for vaccine design. *Cell Host Microbe*. 2017;22:193–206.

Martin F. Antibodies as leading tools to unlock the therapeutic potential in human disease. *Immunol Rev*. 2016;270:5–7.

Tiller KE, Tessier PM. Advances in antibody design. *Annu Rev Biomed Eng*. 2015;17:191–216.



فصل ۶

عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T و عملکرد مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی

اعمال اصلی لنفوسیت‌های T شامل ریشه کنی عفونت‌ها با میکروب‌های درون سلولی و فعال‌کردن سلول‌های دیگر همانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B می‌باشد. فعال‌شدن و اعمال سلول‌های T چندین خصوصیت دارد که به ویژگی‌های خاص این نوع سلول برمی‌گردد.

برای آغاز پاسخ‌های ایمنی، آنتی‌ژن‌ها از محل ورود آنها به دام افتاده و در اندام‌های لنفوئیدی ثانویه (محیطی) که سلول‌های T بکر به طور مداوم در حال گردش در آن هستند متمرکز می‌شوند. میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها اغلب از طریق سطوح پوشش اپی‌تلیال، که رابطی با محیط بیرونی می‌باشند وارد بدن می‌شوند. همچنین میکروب‌ها می‌توانند در هر بافتی کلونیزه شده و منجر به تولید آنتی‌ژن‌ها در این بافت‌ها شوند. از آنجایی که تعداد کلی لنفوسیت‌ها در بدن محدود است، و سیستم ایمنی تعداد زیادی از کلون‌های لنفوسیتی که هر کدام ویژگی (specificity) متفاوتی دارند را تولید می‌کند، تعداد خیلی کمی سلول B و T بکر اختصاصی برای هر آنتی‌ژن وجود دارد، که این تعداد در حدود یک از هر 10^5 یا 10^6 لنفوسیت می‌باشد. این تعداد کم سلول‌های T بکر قادر به مکان‌یابی و پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه هستند. این مسأله که این تعداد کم سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن، همواره بتوانند همه بافت‌هایی را که ممکن است آنتی‌ژن به آنها وارد شده و یا در آنها تولید شده است را بازرسی کنند، غیرممکن می‌باشد. حل‌کردن این مشکل نیازمند یک سیستم تخصص یافته

برای به دام‌انداختن آنتی‌ژن از محل ورود یا تولید آن و انتقال به اندام‌های لنفوئیدی ثانویه است که سلول T در آنها گردش می‌کند، و پاسخ‌های سلول T می‌تواند در آنجا آغاز شود. سلول‌های تخصص یافته‌ای که آنتی‌ژن را به دام انداخته، آن را ارائه داده و لنفوسیت‌های T را فعال می‌کنند **سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن** (APC) نامیده می‌شوند. هنگامی که سلول‌های T یاریگر و کشنده مجری تولید می‌شوند، این سلول‌ها اندام‌های لنفاوی را ترک کرده و به محل‌های عفونت مهاجرت می‌کنند و سپس همان آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ را آغاز کرده و مجدداً توسط سلول‌های این نواحی عرضه شده‌اند را شناسایی می‌کنند. برخی از سلول‌های T یاریگر به سمت فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند و سپس آنتی‌ژن‌های مشابه عرضه شده توسط سلول‌های B را شناسایی می‌کنند. این دور دوم عرضه آنتی‌ژن منجر به فعال‌شدن اعمال اجرایی سلول‌های T می‌شود به طوری که این سلول‌ها میکروب‌ها را از بین می‌برند یا سلول‌های B را فعال می‌کنند.

لنفوسیت‌های T آنتی‌ژن‌های همراه با سلول (cell associated antigens) و نه آنتی‌ژن‌های محلول، یا آنتی‌ژن‌های آزاد (cell-free) را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند. عملکرد اصلی لنفوسیت‌های T از بین بردن میکروب‌هایی است که در داخل سلول بقا می‌یابند. علاوه بر این، سلول‌های T به سلول‌های B کمک می‌کنند تا این سلول‌ها آنتی‌بادی تولید کرده که به واسطه آن میکروب‌ها در خارج از سلول کشته شوند. در هر دو مورد، سلول‌های T می‌بایست با سلول‌های دیگر مانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B برهمکنش داده و آنها را فعال نماید. سایر سلول‌های T سلول‌های آلوده به ویروس و تومورها را نابود می‌کنند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی طوری طراحی شده‌اند که آنتی‌ژن‌های مشتق از پروتئین‌هایی که در داخل سلول هستند و به وسیله مولکول‌های سطح سلول ارائه می‌شوند را شناسایی می‌نمایند که تضمین می‌کند سلول‌های T آنتی‌ژن‌های همراه با سلول و نه آنتی‌ژن‌های آزاد را شناسایی می‌کنند و همچنین این سلول‌ها با سلول‌ها دیگر برهمکنش می‌دهند. این مورد یک تضادی برجسته با لنفوسیت‌های B می‌باشد که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و محصولات ترشحی آنها یعنی آنتی‌بادی‌ها، قادرند آنتی‌ژن‌های سطح میکروب‌ها و سطح سلول میزبان و آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کنند.

عمل ارائه‌دادن آنتی‌ژن‌های مرتبط با سلول میزبان برای شناسایی توسط سلول‌های $T\ CD4^+$ و $CD8^+$ به وسیله پروتئین‌های تخصص یافته‌ای به نام **مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)** انجام می‌شود که روی سطح سلول‌های میزبان بارز می‌شوند.

مولکول‌های MHC آنتی‌ژن‌هایی را از بخش‌های مختلف سلول به انواع مختلفی از سلول‌های T ارائه می‌دهند، که تضمین می‌کند نوع صحیحی (correct) از سلول T میکروب را می‌شناسد که می‌تواند به بهترین نحو آن را از بین ببرد. برای مثال، دفاع علیه میکروب‌های موجود در گردش خون باید به وسیلهٔ آنتی‌بادی انجام شود و تولید آنتی‌بادی‌های مؤثر نیازمند مشارکت سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ است. اما اگر همان میکروب (مانند یک ویروس) یک سلول بافتی را آلوده کند، از دسترس آنتی‌بادی‌ها خارج شده و حذف آن نیازمند لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) $CD8^+$ است که سلول‌های آلوده را می‌کشند و مخزن عفونت را حذف می‌نمایند. مولکول‌های MHC نقش مهمی در عرضه آنتی‌ژن‌هایی که از خارج سلول وارد شده‌اند به لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$ و همچنین عرضه آنتی‌ژن‌هایی که درون سلول تولید شده‌اند به سلول‌های $T\ CD8^+$، به عهده دارند.

روشن شدن بیولوژی سلولی و اساس مولکولی عرضه آنتی‌ژن یک دستاورد جذاب بر پایه آزمایشات عملکردی، آنالیزهای بیوشیمیایی و بیولوژی ساختاری بوده است. در این فصل ما چگونگی به دام‌انداختن و عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T را تشریح خواهیم کرد. در فصل ۷ پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T و در فصل ۹، ۱۰ و ۱۱ فعال‌شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T تشریح خواهد شد.

خصوصیات آنتی‌ژن‌های شناسایی شده توسط لنفوسیت‌های T

تحقیقات بر روی ماهیت شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T در اوایل دهه ۱۹۶۰ نشان داد که اشکال فیزیکو - شیمیایی آنتی‌ژن‌های شناسایی شده توسط سلول‌های T از آنهایی که توسط لنفوسیت‌های B و آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند، متفاوت هستند. این اطلاعات منجر به کشف چگونگی شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T شد. چندین ویژگی از

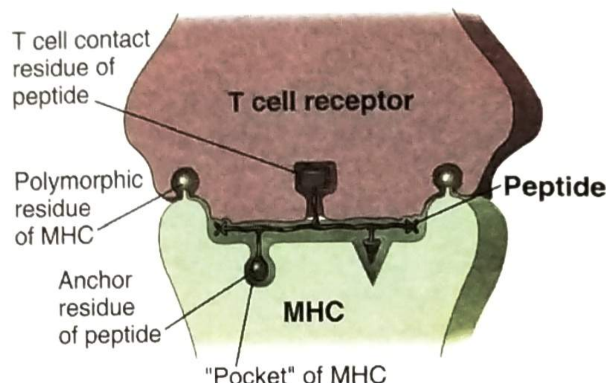
جدول ۱-۶. ویژگی‌های شناسایی آنتی‌ژن وابسته به MHC توسط سلول T

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول T شناسایی می‌شوند	تفسیر
بیشتر سلول‌های T پپتیدها را شناسایی می‌کنند و نه سایر مولکول‌ها را.	تنها پپتیدها به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند
سلول‌های T پپتیدهای خطی را شناسایی می‌کنند و نه شاخص‌های فضایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را.	پپتیدهای خطی به شکاف مولکول‌های MHC متصل می‌شوند و شاخص‌های فضایی در حین تولید این پپتیدها از بین می‌روند.
سلول‌های T آنتی‌ژن‌های همراه با سلول را شناسایی می‌کنند و نه آنتی‌ژن‌های محلول را.	بیشتر پذیرنده‌های سلول T تنها کمپلکس پپتید- MHC را شناسایی می‌کنند و مولکول‌های MHC پروتئین‌های غشایی هستند که پپتیدهای متصل‌شده به سطوح سلولی را به صورت پایدار عرضه می‌کنند.
سلول‌های T +CD4 و +CD8 ترجیح می‌دهند به ترتیب آنتی‌ژن‌های برداشته شده از محیط خارج سلولی به درون وزیکول‌ها و آنتی‌ژن‌های تولید شده در سیتوزول را شناسایی نمایند.	مسیرهای بهم پیوستن مولکول‌های MHC طوری است که مولکول‌های کلاس II پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های خارج سلولی را که درون وزیکول‌های APCها به طریق پروتئولیتیک تخریب شده‌اند را عرضه می‌کنند و مولکول‌های کلاس I پپتیدهایی را که توسط پروتئازوم‌های سیتوزولی تخریب شده‌اند را عرضه می‌کنند.

شناسایی آنتی‌ژن مختص لنفوسیت‌های T هستند (جدول ۱-۶).

اغلب لنفوسیت‌های T تنها پپتیدهای کوتاه را شناسایی می‌کنند، در حالی که سلول‌های B قادرند پپتیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و مواد شیمیایی کوچک را شناسایی کنند. در نتیجه، پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T معمولاً توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه القاء می‌شوند (منبع طبیعی پپتیدهای بیگانه)، در حالی که پاسخ‌های ایمنی هومورال توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیرپروتئینی القاء می‌شوند. برخی از سلول‌های T برای مواد شیمیایی کوچک مانند dinitrophenol، urushiol سم پیچک و بتالاکتام آنتی‌بیوتیک‌های خانواده پنی‌سیلین، و حتی یون‌های فلزی مانند نیکل و بریلیوم اختصاصی هستند. در این حالات این احتمال وجود دارد که این مواد شیمیایی به پروتئین‌های خودی، از جمله مولکول‌های MHC متصل شده و این پپتیدها یا مولکول‌های MHC تغییر یافته توسط سلول‌های T شناسایی شوند. اختصاصی بودن سلول‌های T برای پپتیدها در مورد سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ صدق می‌کند؛ همانطور که ما بعداً در انتهای این فصل بحث می‌کنیم جمعیت کوچکی از سلول‌های T قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی هستند.

پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی اختصاصی هستند که توسط مولکول‌های MHC نمایش داده شده‌اند (شکل ۱-۶). عملکرد مولکول‌های MHC، اتصال و عرضه پپتیدها جهت شناسایی به وسیله سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ می‌باشد. همان طور که در فصل ۸ خواهیم دید شناسایی MHC برای بلوغ این سلول‌های T لازم می‌باشد و این اطمینان را می‌دهد که سلول‌های T بالغ تنها قادر به شناسایی مولکول‌های MHC به همراه آنتی‌ژن‌های متصل به آن هستند. مولکول‌های MHC می‌توانند به پپتیدها و نه سایر ساختارهای شیمیایی متصل شوند و آنها را عرضه کنند و این مطلب نشان می‌دهد که چرا سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ تنها پپتیدها را شناسایی می‌کنند. مولکول‌های MHC بسیار پلی‌مورف هستند و تنوع مولکول‌های MHC در میان افراد مختلف اتصال پپتید و شناسایی توسط سلول T را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یک سلول T منفرد می‌تواند یک پپتید اختصاصی نمایش داده شده توسط تنها یکی از تعداد فراوان مولکول‌های MHC متنوع موجود را شناسایی کند. این



شکل ۱-۶. یک مدل از شناسایی کمپلکس MHC - پپتید توسط سلول T. این شکل شماتیک یک مولکول MHC در حال اتصال و نمایش یک پپتید و یک گیرنده سلول T در حال شناسایی پپتید و مولکول MHC را نشان می‌دهد. همان‌طور که قبلاً در متن توضیح داده شد، پپتیدهای متصل به MHC برخی واحدهایی هستند که آنها را به درون پاکت‌های موجود در شکاف مولکول MHC لنگر می‌کند و سایر واحدهایی که توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T شناسایی می‌شوند.

پدیده **محدودیت MHC** نامیده می‌شود و اساس مولکولی آن بعداً در این فصل تشریح خواهد شد.

بحث عرضه آنتی‌ژن را با تشریح چگونگی به دام‌انداختن و انتقال آنتی‌ژن به سلول‌های T توسط APC ها آغاز می‌کنیم.

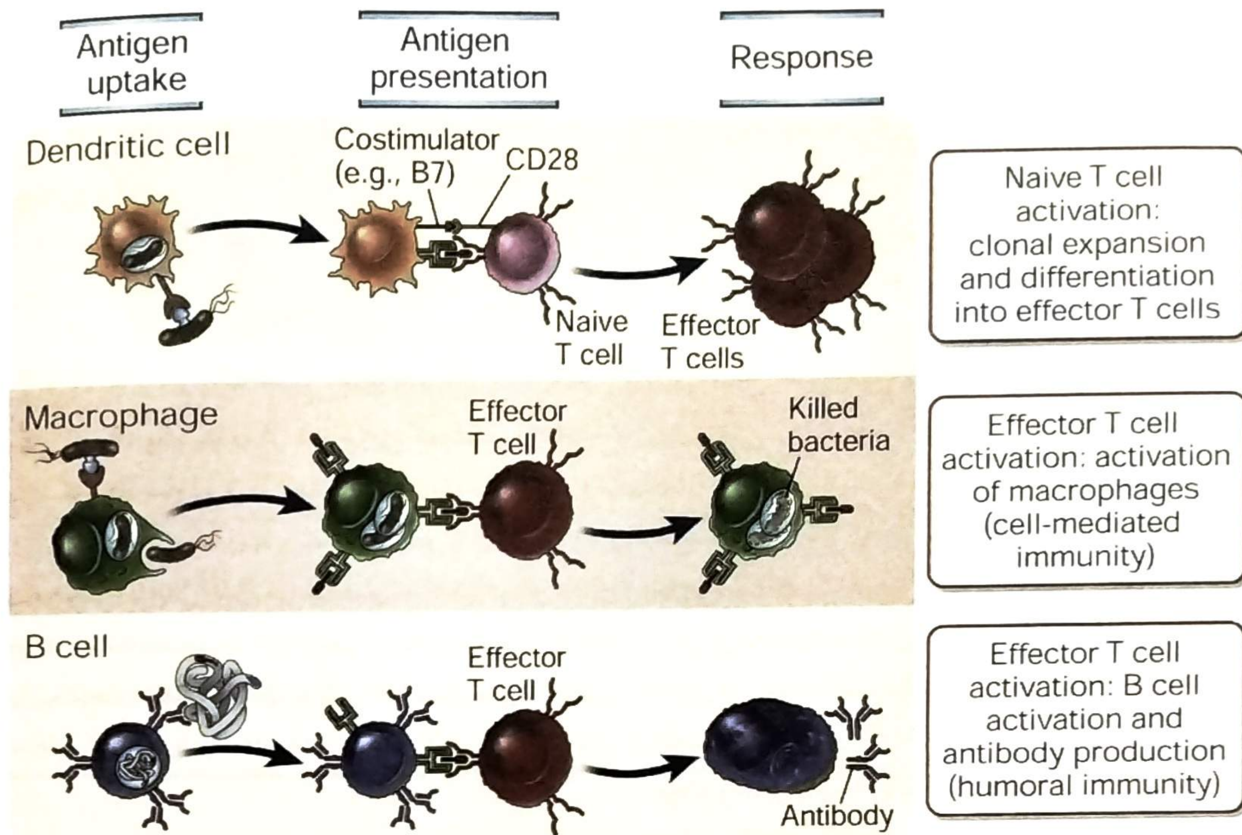
به دام‌انداختن آنتی‌ژن و اعمال سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

درک این واقعیت که سلول‌های مختلفی غیر از سلول‌های T برای عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T مورد نیاز هستند ابتدا از مطالعاتی ناشی شد که در آنها آنتی‌ژن‌های پروتئینی که پاسخ‌های شناخته شدهٔ سلول T را ایجاد می‌کردند نشانه‌گذاری شده و به موش‌ها تزریق شدند تا مشخص شود کدام سلول به این آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شود (که به این معنی است که کدام سلول آن را شناسایی می‌کند). نتیجه شگفت‌آور این بود که آنتی‌ژن‌های تزریق شده عمدتاً با سلول‌های غیر لنفوئیدی همراه بودند در حالی که لنفوسیت‌ها به عنوان سلول‌های پاسخ دهنده به آنتی‌ژن‌های بیگانه شناخته شده بودند. این آزمایش‌ها سریعاً با مطالعاتی پیگیری شدند که نشان می‌دادند آنتی‌ژن‌های پروتئینی که به صورت فیزیکی با ماکروفاژها همراه بودند در واحد مول، در مقایسه با آنتی‌ژن‌های مشابهی که در شکل محلول به موش‌ها تزریق شده بودند ایمونوژن‌تر بودند. در این تجربیات اولیه جمعیت ماکروفاژهای مورد مطالعه احتمالاً شامل سلول‌های دندریتیک بوده است، زیرا همانطور که در زیر بحث می‌شود سلول‌های T بکر به بهترین وجه توسط سلول‌های دندریتیک تحریک می‌شوند. تجربیات بعدی کشت سلول نشان داد که سلول‌های $CD4^+$ T خالص نمی‌توانند به آنتی‌ژن‌های پروتئینی پاسخ دهند اما اگر سلول‌های غیر T مانند سلول‌های دندریتیک یا ماکروفاژها به محیط کشت‌ها اضافه می‌شدند به خوبی پاسخ می‌دادند. این نتایج منجر به این مفهوم شد که یک مرحله مهم در القاء پاسخ سلول T، عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T توسط سلول‌های دیگر است که سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن antigen presenting cells نامیده شدند. اولین APC های مشخص شده ماکروفاژها بودند و سلول‌های T پاسخ‌دهنده سلول‌های یاریگر $CD4^+$ بودند. به زودی مشخص شد که چندین جمعیت سلولی می‌توانند به عنوان APC در موقعیت‌های مختلف عمل کنند. به صورت سنتی، هنوز واژه APC برای سلول‌های تخصص یافته‌ای که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های $CD4^+$ T عرضه می‌کنند به کار می‌رود؛ همانطور که بعداً در این فصل بحث می‌شود، تمامی سلول‌های هسته‌دار می‌توانند آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به لنفوسیت‌های $CD8^+$ T عرضه کنند اما همهٔ آنها APC نامیده نمی‌شوند.

ما بحث را با تشریح برخی از مشخصات کلی APC ها برای لنفوسیت‌های $CD4^+$ T آغاز می‌کنیم.

خصوصیات کلی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

انواع مختلف سلول‌ها به عنوان APC برای فعال‌کردن سلول‌های T بکر و سلول‌های T اجرایی که قبلاً تمایز یافته‌اند عمل می‌کنند (شکل ۲-۶ و جدول ۲-۶). سلول‌های دندریتیک مؤثرترین APC ها برای فعال‌کردن سلول‌های T بکر و بنابراین آغاز پاسخ‌های سلول T هستند. ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B نیز به عنوان APC، اغلب برای سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ از قبل فعال شده و نه برای سلول‌های T بکر عمل می‌کنند. نقش آنها به عنوان APC بعداً در این فصل و



شکل ۲-۶. عملکرد سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن مختلف. سه نوع عمده از APCها در مراحل مختلف و انواع متفاوت پاسخ‌های ایمنی آنتی‌ژن را به سلول‌های $T CD4^+$ عرضه می‌کنند. توجه کنید که سلول‌های T اجرایی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B را با تولید سایتوکاین‌ها و با بروز مولکول‌های سطحی فعال می‌کنند. در فصل‌های بعدی توضیح داده می‌شود.

با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ و ۱۲ توضیح داده می‌شود. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B مولکول‌های MHC کلاس II را بارز کرده و بنابراین قادر به فعال‌کردن لنفوسیت‌های $T CD4^+$ هستند. به همین دلیل، این سه نوع سلول را APC های حرفه‌ای می‌نامند؛ با این وجود، این واژه، گاهاً فقط برای سلول‌های دندریتیک (DC) به کار می‌رود؛ زیرا این سلول‌ها نقش منحصر به فردی در فعال کردن سلول T بکر دارند.

سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن مجموعه‌های پپتید - MHC را برای شناسایی توسط سلول T نمایش می‌دهند و همچنین محرک‌های اضافی را برای سلول‌های T فراهم می‌کنند که برای پاسخ‌های کامل سلول‌های T مورد نیاز است. آنتی‌ژن سیگنال اول است و این محرک‌های اضافی گاهاً سیگنال‌های ثانویه نامیده می‌شوند. این محرک‌ها اهمیت بیشتری برای فعال‌کردن سلول‌های T بکر در مقایسه با سلول‌های اجرایی از قبل فعال‌شده و سلول‌های خاطره دارند. مولکول‌های متصل به غشاء APC ها که همراه با آنتی‌ژن‌ها باعث فعال‌شدن سلول‌های T می‌شوند **کمک محرک‌ها** (costimulators) نامیده می‌شوند. همچنین APC ها سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که نقش مهمی در تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی دارند. این کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها در فصل ۹ و ۱۰ توضیح داده شده‌اند.

عمل عرضه آنتی‌ژن توسط APCها در اثر برخورد با فراورده‌های میکروبی افزایش می‌یابد. این دلیل پاسخ‌های بهتر سیستم ایمنی به میکروب‌ها نسبت به مواد غیرمیکروبی بی‌ضرر است. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها پذیرنده‌های شبه Toll و سایر حسگرهای (sensors) میکروبی ایمنی ذاتی (فصل ۴ را ببینید) را بروز می‌دهند و علیه میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. این پاسخ‌دهی از

جدول ۲-۶. خصوصیات و اعمال سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن*

نوع سلول	بروز		عملکرد اصلی
	MHC کلاس II	کمک‌محرکها	
سلول‌های دندریتیک	ذاتی؛ با بلوغ سلول افزایش می‌یابد، تحت تأثیر IFN-γ و سلول‌های T (واکنش‌های CD40-CD40L) افزایش پیدا می‌کند	ذاتی، بیان آن تحت تأثیر سیگنال‌های TLR، IFN-γ و واکنش‌های متقابل CD40 و CD40L افزایش می‌یابد	عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T بکر در آغاز پاسخهای سلول T در برابر آنتی‌ژنهای پروتئینی (حساس‌شدن)
ماکروفاژها	کم یا منفی؛ تحت تأثیر IFN-γ و سلول‌های T (واکنش‌های CD40-CD40L) افزایش می‌یابد	بیان آن به وسیلهٔ سیگنال‌های TLR، IFN-γ و واکنش‌های متقابل CD40 و CD40L افزایش می‌یابد	عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ شرکت در مرحلهٔ اجرایی پاسخهای ایمنی سلولی (افزایش انهدام میکروب‌های فاگوسیتوز شده از طریق سلول T)
لنفوسیت‌های B	ذاتی؛ تحت تأثیر IL-4، واکنش متقاطع افزایش پذیرنده آنتی‌ژنی و سلول‌های T (واکنش‌های CD40-CD40L) می‌یابد	تحت تأثیر سلولهای T (واکنشهای متقابل CD40L - CD40) و اتصال متقاطع پذیرندهٔ آنتی‌ژنی بیان آن افزایش می‌یابد	عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ در پاسخهای ایمنی هومورال (واکنشهای متقابل سلول T یاریگر و سلول B)
سلول‌های اندوتلیال عروقی	تحت تأثیر IFN-γ القاء می‌شود؛ بروز آن در برخی از عروق خونی انسان ذاتی است	کم، ممکن است قابل القاء باشد	ممکن است باعث افزایش فعال شدن سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن در محل برخورد با آنتی‌ژن و در پیوند عضو شوند
سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی	ذاتی	احتمالاً منفی	گزینش مثبت و منفی سلول‌های T $CD4^+$ در حال تکامل
سلول‌های اپی‌تلیالی و مزانشیمی مختلف	تحت تأثیر IFN-γ القاء می‌شود	احتمالاً منفی	هیچگونه عملکرد فیزیولوژیک شناخته نشده است، ممکن است در بیماری‌های التهابی نقش داشته باشد.

علایم اختصاری: IFN-γ، اینترفرون گاما؛ IL-4، اینترلوکین ۴؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید، MHC: کمپلکس سازگاری نسجی اصلی.

* همان‌طور که در متن شرح داده شد، مولکول‌های MHC کلاس یک بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار بروز می‌یابند و پپتیدها را به لنفوسیت‌های T $CD8^+$ عرضه می‌کنند.

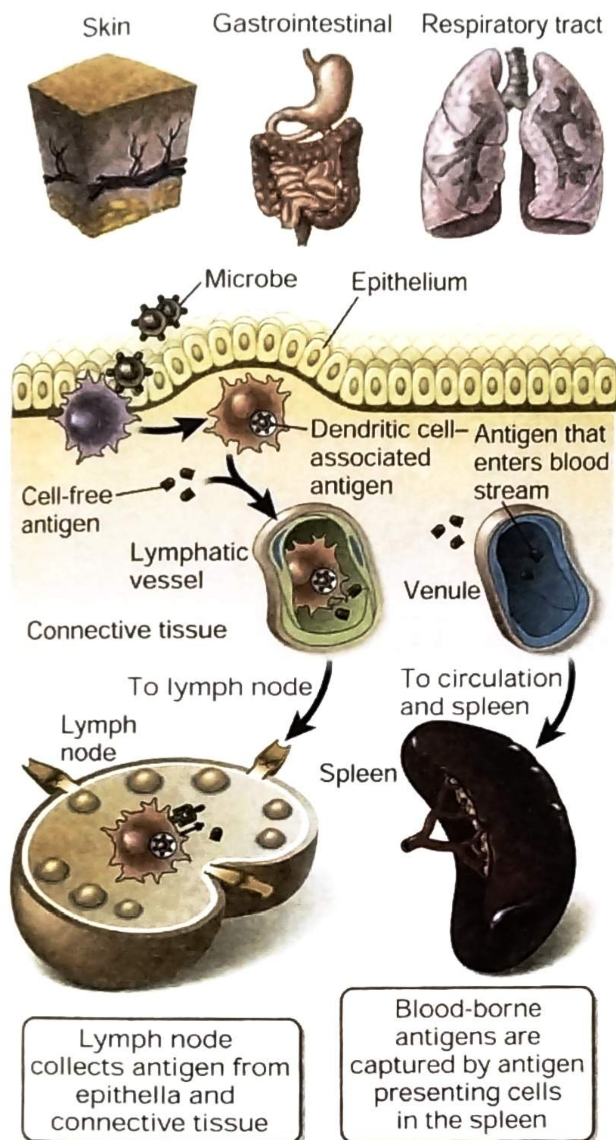
طریق افزایش بروز مولکول‌های MHC و کمک محرک‌ها، بهبود کارایی عرضه آنتی‌ژن و فعال‌شدن APC ها برای تولید سایتوکاین انجام می‌شود که همگی پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند. به علاوه، سلول‌های دندریتیک که توسط میکروب‌ها تحریک شده‌اند، پذیرنده‌های کموکاینی را بیان می‌کنند که مهاجرت آنها را به محل حضور سلول‌های T تسهیل می‌کند. القای پاسخ‌های مناسب سلول T علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی خالص در غیاب عفونت نیازمند آن است که آنتی‌ژن‌ها همراه با موادی به نام **ادجوان** تجویز می‌شوند. ادجوان‌ها یا محصولات میکروبی هستند مانند مایکوباکتری‌های کشته شده (که به صورت تجربی به کار می‌روند) یا موادی هستند که همانند میکروب‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی را برانگیخته می‌کنند، از این رو بیان کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌ها و همچنین عملکرد عرضه آنتی‌ژن به وسیله APCها را افزایش می‌دهند. ادجوانت‌ها به طور معمول در مطالعات حیوانی مرتبط با پاسخ‌های ایمنی و

واکسن‌های انسانی به کار برده می‌شوند.

APCهایی که آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند سیگنال‌هایی را نیز از این لنفوسیت‌ها دریافت می‌کنند که عملکرد عرضه‌کنندگی آنتی‌ژن آنها را افزایش می‌دهد. سلول‌های $T\ CD4^+$ که به وسیلهٔ شناسایی آنتی‌ژن و کمک‌محرک‌ها فعال شده‌اند مولکول‌های سطحی را بیان می‌کنند، به صورت ویژه یکی از آنها که لیگاند CD40 (CD154) نامیده می‌شود، به CD40 روی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها متصل می‌شود و سلول‌های T سایتوکاین‌هایی مانند اینترفرون گاما (IFN-γ) را ترشح می‌کنند که به پذیرندهٔ خود روی APC ها متصل می‌شود. ترکیب سیگنال‌های CD40 و سایتوکاین‌ها، APC ها را فعال کرده و منجر به افزایش توانایی پردازش و عرضه آنتی‌ژن و نیز افزایش بروز کمک‌محرک‌ها و ترشح سایتوکاین‌های فعال‌کنندهٔ سلول‌های T می‌شود. این میان‌کنش بین APC های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و لنفوسیت‌های T که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند به عنوان یک حلقه بازخورد مثبت شناخته شده است که نقش مهمی در به حداکثر رساندن پاسخ‌های ایمنی دارد (فصل ۹ را ببینید).

نقش سلول‌های دندریتیک در به دام انداختن و عرضه آنتی‌ژن

میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از طریق اپی‌تلیال وارد شده‌اند در گره‌های لنفی متمرکز می‌شوند، و آنتی‌ژن‌های با منشأ خونی اکثراً در طحال به دام می‌افتند (شکل ۳-۶). محل‌های شایعی که از طریق آنها آنتی‌ژن‌های خارجی مانند میکروب‌ها وارد بدن میزبان می‌شوند شامل پوست و اپی‌تلیال سیستم‌های تنفسی و معدی - روده‌ای می‌باشند. به علاوه ممکن است آنتی‌ژن‌های میکروبی در هر بافتی که در آن کلونیزه شده‌اند یا عفونت ایجاد کرده‌اند تولید شوند. پوست، اپی‌تلیال مخاطی و اندام‌های پارانشیمی دارای تعداد زیادی مویرگ لنفی هستند که لنف را از این نواحی به گره‌های لنفی ناحیه‌ای درناژ می‌کنند. برخی از آنتی‌ژن‌ها توسط APC ها (عمدتاً سلول‌های دندریتیک) در لنف منتقل می‌شوند، که آنتی‌ژن را به دام انداخته وارد عروق لنفی می‌شوند و سایر آنتی‌ژن‌ها ممکن است به شکل آزاد (جدای از سلول) باشند. بنابراین لنف حاوی نمونه‌ای از تمامی



شکل ۳-۶. راه‌های ورود آنتی‌ژن. آنتی‌ژن‌های میکروبی معمولاً از راه پوست و سیستم معدی - روده‌ای و تنفسی وارد می‌شوند، جایی که آنها توسط سلول‌های دندریتیک به دام افتاده و به گره‌های لنفی ناحیه‌ای منتقل می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند، توسط APCها در طحال به دام می‌افتند.

آنتی‌ژن‌های محلول و همراه با سلول می‌باشد که از طریق اپی‌تلیال وارد شده‌اند و در بافت‌ها حضور دارند. آنتی‌ژن‌ها در گره‌های لنفی تغلیظ می‌شوند که در بین عروق لنفاوی قرار گرفته‌اند و به عنوان فیلترهایی عمل می‌کنند که قبل از ورود لنف به خون از آن نمونه‌برداری می‌کنند (فصل ۲ را ببینید). آنتی‌ژن‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند ممکن است بتوانند به وسیلهٔ APCهایی که در طحال ساکن هستند، و یا

توسط DCهای گردشی برداشته شده و به طحال منتقل شوند.

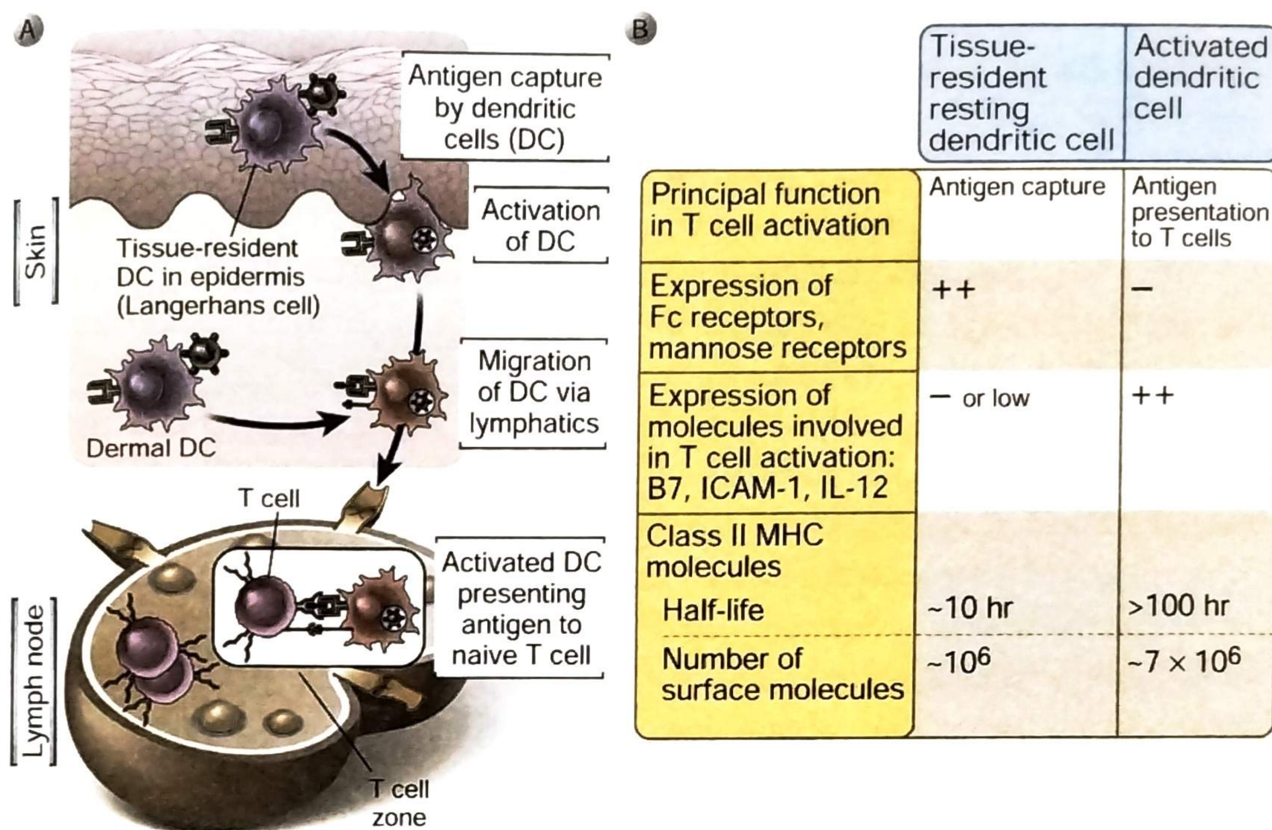
DCها سلول‌هایی هستند که به بهترین نحو قادر به دام انداختن و انتقال آنتی‌ژن‌ها برای عرضه به سلول‌های T بکر می‌باشند. DCها در فصل ۲ معرفی شدند، اعمال این سلول‌ها به عنوان نگهبانان ساکن بافت که می‌توانند میکروب‌ها را شناسایی کنند و واکنش‌های ایمنی ذاتی را آغاز کنند در فصل ۴ شرح داده شده است. در اینجا نقش این سلول‌ها در عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T شرح داده می‌شود.

DCها براساس فنوتیپ و عملکرد به چندین زیر مجموعه تقسیم می‌شوند.

- *DCهای معمولی (Classical یا conventional) (cDCs)* در اکثر اپی‌تلیال‌ها که با محیط بیرونی در ارتباط هستند مانند پوست و مجاری روده‌ای و تنفسی، و در بافت‌ها و در اندام‌های لنفاوی فراوان هستند. این سلول‌ها زیرمجموعه‌ای از DCها هستند که آنتی‌ژن‌ها را به دام انداخته و آنها را به اندام‌های لنفاوی ثانویه انتقال می‌دهند، بنابراین در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T نقش دارند. DCهای معمولی به دو گروه تقسیم می‌شوند:
  - *CDCهای نوع ۱ (cDC1)* مخصوصاً در انتقال آنتی‌ژن‌های بلعیده شده از وزیکول‌ها به درون سیتوزول کارآمد هستند. همان‌طور که بعداً شرح خواهیم داد، این فرآیند یک مرحله اساسی در روند عرضه متقاطع (cross-presentation) است که در آن آنتی‌ژن‌های بلعیده شده توسط مولکول‌های MHC کلاس یک به سلول‌های $CD8^+$ T عرضه می‌شوند.
  - *DCها نوع ۲ (cDC2)*. زیرمجموعه اصلی DC هستند که آنتی‌ژن‌های به دام انداخته شده را به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه می‌کنند. بنابراین این DCها مهم‌ترین زیرمجموعه در آغاز پاسخ‌های این سلول‌های T هستند.
- *DCهای پلاسماسیتوئید (pDC)* منبع اصلی اینترفرون نوع I در بدن هستند و از این رو برای پاسخ‌های ایمنی ذاتی به ویروس‌ها ضروری می‌باشند. همچنین PDCها ممکن است آنتی‌ژن‌ها را در خون به دام انداخته و آنها را به طحال منتقل کنند.
- *DCهای مشتق از منوسیت (moDC)* می‌توانند تحت شرایط التهابی از منوسیت‌ها ایجاد شوند. نقش آنها در پاسخ‌های ایمنی هنوز مشخص نیست.
- *سلول‌های لانگرهانس* اپی‌درم از اولین DCهایی بودند که شناسایی شدند. این سلول‌ها به ماکروفاژهای ساکن بافت مرتبط بوده و در مراحل اولیه زندگی از پیش‌سازهایی در کیسه زرده یا کبد جنینی تکامل می‌یابند و در پوست قرار می‌گیرند. عملکرد آنها احتمالاً مشابه با cDC2 است.

سلول‌های دندریتیک که در اپی‌تلیوم و بافت‌ها مستقر هستند آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به دام می‌اندازند. cDCهای ساکن بافت پذیرنده‌های غشایی بسیاری مانند لکتین‌های نوع C را بیان می‌کنند که به میکروب‌ها متصل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک از این پذیرنده برای برداشت و اندوسیتوز میکروب‌ها یا پروتئین‌های میکروبی استفاده می‌کنند و پروتئین‌های بلع شده را به پپتیدهایی پردازش می‌کنند که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC هستند. علاوه بر اندوسیتوز وابسته به پذیرنده و فاگوسیتوز، سلول‌های دندریتیک می‌توانند آنتی‌ژن را به وسیلهٔ پینوسیتوز بلع کنند، فرآیندهایی که نیاز به پذیرنده‌های شناسایی اختصاصی ندارند اما هر آنچه را که در فاز مایع اطراف سلول‌های دندریتیک وجود دارد، برداشت می‌نمایند.

سلول‌های دندریتیک همزمان با به دام انداختن آنتی‌ژن، توسط محصولات میکروبی فعال می‌شوند تا به APCهایی که آنتی‌ژن‌های برداشت شده را به گره‌های لنفی درناژ کننده منتقل می‌کنند بلوغ یابند (شکل ۴-۶). در همین زمان که آنتی‌ژن‌های میکروبی برداشت می‌شوند، محصولات میکروبی (مانند الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن [PAMPها])، به صورتی متفاوت از آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند، توسط پذیرنده‌های شبه Toll و سایر پذیرنده‌های شناساگر الگوی ذاتی در سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌ها شناسایی می‌شوند که باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌گردند



	Tissue-resident resting dendritic cell	Activated dendritic cell
Principal function in T cell activation	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	−
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	− or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	$\sim 10^6$	$\sim 7 \times 10^6$

شکل ۴-۶. نقش سلول‌های دندریتیک در به دام انداختن و عرضه آنتی‌ژن. A. سلول‌های دندریتیک نابالغ (DCs) در پوست (سلول‌های لانگرهانس) یا درم (سلول‌های دندریتیک درم) آنتی‌ژن‌های واردشده از راه اپیدرم را به دام انداخته و آنها را به گره‌های لنفی ناحیه‌ای منتقل می‌کنند. در طول این مهاجرت سلول‌های دندریتیک بالغ شده و به APCهای کارا تبدیل می‌شوند. **B.** جدول برخی تغییرات حاصل شده در طول بلوغ سلول‌های دندریتیک را که در عملکرد این سلول‌ها مهم هستند خلاصه کرده است. نیمه عمر (Half life) برآورد مدت بیان مولکول‌ها بر روی سلول‌ها است. تعداد مولکول‌های سطحی در هر سلول بیان کنندهٔ MHC کلاس II می‌باشد.

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1, IL-12: Interleukin-12, MHC: major histocompatibility complex

(فصل ۴ را ببینید). سلول‌های دندریتیک توسط این سیگنال‌ها و سایتوکاین‌هایی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) که در پاسخ به میکروب‌ها تولید می‌شوند، فعال می‌گردند. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده (سلول‌های دندریتیک بالغ نیز نامیده می‌شوند) چسبندگی خود را به اپیتلیال یا بافت‌ها از دست داده و شروع به بروز پذیرنده کموکاینی به نام CCR7 می‌کنند که برای دو کموکاین CCL19 و CCL21 تولید شده در عروق لنفی و در ناحیه سلول T گره‌های لنفی اختصاصی است. این کموکاین‌ها سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی‌ژن‌های میکروبی را به لنفاتیک‌های درناژ کننده و سرانجام به نواحی سلول T گره‌های لنفی ناحیه‌ای جذب می‌کنند. سلول‌های T بکر نیز CCR7 را بارز می‌کنند و به همین دلیل است که این سلول‌ها در مناطق مشابهی در گره‌های لنفی قرار می‌گیرند، که سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی‌ژن تجمع پیدا کرده‌اند (فصل ۳ را ببینید)، هر چند مسیر آنها به گره لنفاوی از طریق خون است. تجمع موضعی سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T بکر شانس سلول‌های T دارای پذیرنده آنتی‌ژنی را برای یافتن آنتی‌ژن به حداکثر می‌رساند.

فعال شدن سلول‌های دندریتیک، آنها را از سلول‌هایی که عملکرد آنها برداشت آنتی‌ژن است به سلول‌هایی که قادر به عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T بکر و فعال‌کردن لنفوسیت‌ها هستند تبدیل می‌کند. سلول‌های دندریتیک فعال شده مقادیر زیادی از مولکول‌های MHC

همراه پپتیدهای متصل شده و کمک محرک‌های مورد نیاز برای فعال‌کردن سلول T را بیان می‌کنند. بنابراین، زمانی که این سلول‌ها به گره‌های لنفی می‌رسند، به APC های قوی با توانایی فعال‌کردن لنفوسیت‌های T تبدیل شده‌اند. سلول‌های T بکر که در گره‌های لنفی گردش می‌کنند با این APC ها مواجه شده و سلول‌های T که برای کمپلکس پپتید - MHC نمایش داده شده اختصاصی هستند فعال می‌شوند. این مرحله اولین مرحله در القاء پاسخ‌های سلول T علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی است.

در غیاب عفونت یا التهاب، سلول‌های دندریتیک معمولی آنتی‌ژن‌های بافتی را برداشت کرده و به گره‌های لنفی درناژ کننده مهاجرت می‌کنند اما سایتوکاین‌ها و مولکول‌های غشایی را که برای القای پاسخ‌های ایمنی مؤثر لازم است تولید نمی‌کنند. عملکرد این سلول‌های دندریتیک ممکن است عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T خودواکنشگر باشد و بنابراین باعث غیرفعال شدن یا مرگ سلول‌های T یا تولید سلول‌های T تنظیمی می‌شوند. این مکانیسم‌ها نقش مهمی را در حفظ تحمل به خود و جلوگیری از خودایمنی دارند (فصل ۱۵ را ببینید).

آنتی‌ژن‌ها به صورت محلول نیز به اندام‌های لنفاوی منتقل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک مقیم در گره‌های لنفی و طحال ممکن است به ترتیب آنتی‌ژن‌های لنفی و خونی را برداشت نمایند و همچنین توسط محصولات میکروبی بالغ شوند. زمانی که لنف از طریق یک رگ لنفی آوران وارد گره لنفی می‌شود به سینوس زیرکپسولی تخلیه می‌شود و مقداری از لنف وارد مجاری سلول رتیکولار فیبروبلاستی (FRC) می‌شود که از سینوس منشأ گرفته و از کورتکس می‌گذرد (فصل ۲ را ببینید). در داخل مجاری، آنتی‌ژن‌های با وزن مولکولی پائین می‌توانند توسط سلول‌های دندریتیکی که سطوح بیرونی مجاری را پوشانیده‌اند و DCهایی که زوائد آنها بین سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی تنیده شده است برداشت شوند. سایر آنتی‌ژن‌ها در سینوس زیرکپسولی توسط ماکروفاژها برداشت شده و به فولیکول‌ها منتقل می‌شوند و این آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های B مقیم عرضه می‌گردند. سلول‌های B موجود در گره‌ها نیز می‌توانند آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و بلع نمایند.

جمع‌آوری و تغلیظ آنتی‌ژن‌های بیگانه در گره‌های لنفی از طریق سازگاری آناتومیک دیگری با عملکرد مشابه تقویت می‌شود. سطوح مخاطی سیستم‌های تنفسی و معدی - روده‌ای علاوه بر درناژشدن توسط مویرگ‌های لنفی دارای مجموعه‌های تخصص یافته‌ای از بافت‌های لنفاوی ثانویه هستند که می‌توانند مستقیماً از محتوای لومینال این اندام‌ها برای بررسی حضور مواد آنتی‌ژنی نمونه‌برداری کنند. مشخص‌ترین این اندام‌های لنفاوی مخاطی پلاک‌های پیر در ایلئوم و لوزه‌های حلقی هستند (فصل ۱۴ را ببینید). جریان خون توسط APC های طحال جهت بررسی هرگونه آنتی‌ژنی که وارد خون شده است بررسی می‌شود. این آنتی‌ژن‌ها ممکن است مستقیماً از بافت‌ها یا از طریق لنف مجرای توراسیک وارد خون شده باشند.

به دلیل چند خصوصیت سلول‌های دندریتیک مؤثرترین APCها جهت آغاز پاسخ‌های اولیه در سلول‌های T هستند.

- سلول‌های دندریتیک از نظر راهبردی در مکان‌های عمومی ورود میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های بیگانه (در اپی‌تلیوم) و نیز در بافت‌هایی قرار دارند که ممکن است میکروب‌ها در آنجا تجمع یابند.
- سلول‌های دندریتیک پذیرنده‌هایی را بارز می‌کنند که به آنها توانایی به دام‌انداختن و پاسخ‌دهی به میکروب‌ها را می‌دهند.
- DCهای فعال در پاسخ به کموکاین‌ها به صورت انتخابی از اپی‌تلیوم و بافت‌ها از طریق لنفاتیک‌ها ترجیحاً به نواحی سلول T در گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند و لنفوسیت‌های T بکر نیز در این نواحی گردش می‌کنند.
- سلول‌های دندریتیک بالغ مقادیر بالایی از مجموعه پپتید - MHC، کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌ها را بروز می‌دهند که همگی برای فعال‌کردن لنفوسیت‌های T بکر مورد نیاز هستند.
- DCهای تخصص یافته (cDC1) می‌توانند پروتئین‌های فرو برده شده را از فاگوزوم‌ها به سیتوزول منتقل کنند و از این رو در عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $T\ CD8^+$ کارآمد هستند. همان‌طور که بعداً خواهیم دید، این فرآیند برای آغاز پاسخ‌های $T\ CD8^+$ علیه بسیاری از ویروس‌ها و تومورها ضروری می‌باشد.

اعمال سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

گرچه سلول‌های دندریتیک یک نقش حیاتی در آغاز پاسخ‌های اولیه سلول T دارند سایر انواع سلول‌ها نیز در جایگاه‌های مختلف APC های با اهمیتی هستند (شکل ۲-۶ و جدول ۲-۶ را ببینید).

در پاسخ‌های ایمنی سلولی ماکروفاژها آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیتوز شده را به سلول‌های T مجری ارائه می‌دهند و آنها از طریق فعال‌نمودن ماکروفاژها به منظور کشتن میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. این فرآیند واکنش اصلی ایمنی باواسطه سلول است (فصل ۱۰ را ببینید). منوسیت‌های در حال گردش می‌توانند به جایگاه‌های عفونت و التهاب مهاجرت کنند و در آنجا به ماکروفاژها تمایز پیدا کنند و میکروب‌ها را فاگوسیتوز می‌کنند که مقدمه‌ای برای تخریب آنها می‌باشد. ماکروفاژهای ساکن بافت نیز اعمال مشابهی را انجام می‌دهند. سلول‌های $TCD4^+$ آنتی‌ژن‌های میکروبی ارائه شده توسط ماکروفاژها را شناسایی کرده و سیگنال‌هایی را فراهم می‌کنند که فعالیت میکروب‌کشی این ماکروفاژها را افزایش می‌دهد. نیاز به شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن به این معنی است که سلول‌های T فقط ماکروفاژهای حاوی میکروبی را که منبع آنتی‌ژن می‌باشند فعال می‌کنند.

در پاسخ‌های ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به داخل فرو برده (internalize) و پپتیدهای پردازش شده مشتق از این پروتئین‌ها را به سلول‌های T یاریگر ارائه می‌کنند. عمل سلول B در عرضه آنتی‌ژن، برای تولید آنتی‌بادی با واسطهٔ سلول T یاریگر و حفظ اختصاصیت در پاسخ‌های ایمنی هومورال ضروری است (فصل ۱۲ را ببینید).

تمام سلول‌های هسته‌دار قادرند پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی را به CTLهای $TCD8^+$ عرضه نمایند. تمام سلول‌های هسته‌دار به عفونت‌های ویروسی و موتاسیون‌های ایجادکننده سرطان حساس هستند. بنابراین اهمیت دارد که سیستم ایمنی قادر به تشخیص آنتی‌ژن‌های سیتوزولی مانند آنتی‌ژن‌های ویروسی و پروتئین‌های موتاسیون‌یافته در هر نوع سلول باشد. CTL های $CD8^+$ جمعیت سلولی هستند که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و سلولی را که آنتی‌ژن در آن تولید شده است از بین می‌برند. میکروب‌های فاگوسیت شده نیز ممکن است توسط CTL های $CD8^+$ شناسایی شوند زیرا برخی از این میکروب‌ها یا آنتی‌ژن‌های آنها ممکن است از وزیکول‌های فاگوسیتیک به درون سیتوزول فرار کنند.

سایر سلول‌هایی که مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند و می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه کنند شامل سلول‌های اندوتلیال و بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشند. سلول‌های اندوتلیال عروقی ممکن است آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T خون که متصل به دیواره‌های رگ هستند، عرضه کنند، اما نقش این فرآیند در واکنش‌های ایمنی سلولی نامشخص است. سلول‌های اندوتلیال موجود در بافت‌های پیوندی نیز اهداف سلول‌های T واکنش‌دهنده با آنتی‌ژن‌های پیوندی هستند (فصل ۱۷ را ببینید). سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیمی مختلف نیز در پاسخ به $IFN\text{-}\gamma$ مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند. اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن به وسیلهٔ این جمعیت‌های سلولی مشخص نیست، زیرا اغلب آنها کمک محرک‌ها را بیان نمی‌کنند و در پردازش پروتئین‌ها به پپتیدهای باندشونده به MHC ناکارآمد هستند و به نظر نمی‌رسد که در اکثر پاسخ‌های سلول T نقش مهمی داشته باشند. سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی به طور ذاتی مولکول‌های MHC را بارز می‌کنند و نقش ویژه‌ای در عرضه کمپلکس‌های پپتید - MHC به سلول‌های T در حال بلوغ در تیموس، به عنوان بخشی از فرآیندهای گزینش (selection process) که گنجینه ویژگی‌های سلول T را شکل می‌دهند ایفا می‌کنند (فصل ۸ را ببینید).

هم‌اکنون که در رابطه با اعمال APCها، برداشت آنتی‌ژن‌ها از محیط و انتقال آن به اندام‌های لنفاوی توضیح داده شد، به مکانیسم عرضه آنتی‌ژن و خصوصاً نقش مولکول‌های MHC در این فرآیند می‌پردازیم.

کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)

کشف نقش MHC در شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ بنیانی برای درک کنونی ما از فعال‌شدن و عملکرد لنفوسیت‌ها بوده است. کشف MHC از مطالعات روی پیوند بافت در موش حاصل شد، قبل از آنکه ساختار و عملکرد مولکول‌های MHC روشن شود.

کشف MHC

MHC موش (کمپلکس H-2)

از روزهای اول بعد از پیوند بافت مشخص شده بود که پیوند بافت‌هایی مانند پوست در حیوانات غیرهمسان رد می‌شود، در حالی که همان گرافت بین دوقلوهای همسان پذیرفته می‌شود. این نتایج نشان داد که رد پیوند یک فرآیند مشخص ژنتیکی می‌باشد. اوایل قرن ۲۰، موش‌های نژاد خالص (inbred) از طریق جفت‌گیری مکرر بین موش‌های یک نسل ایجاد شدند. موش‌های خالص در هر لوکوس ژنتیکی کاملاً هموزیگوت هستند (برای مثال آنها دو کپی از الل‌های یکسان هر ژن را بیان می‌کنند یکی از هر والد)، و هر یک از موش‌های نژاد خالص از لحاظ ژنتیکی با سایر موش‌های هم‌نژاد، هم‌ژن (Syngenic) یا مشابه است (یعنی تمام آنها الل‌های مشابهی را بیان می‌کنند). نژادهای مختلف ممکن است آلل‌های متفاوتی را بروز دهند و گفته می‌شود که نسبت به همدیگر آلوژن هستند. در دهه ۱۹۴۰، George Snell و همکارانش زیرمجموعه‌هایی از موش‌های نژاد خالص به نام موش‌های کانژنیک (Congenic) تولید کردند که در تمام لوکوس‌ها به جز کروموزوم ۱۷ مشابه بودند. این اختلاف این امکان را فراهم کرد تا نژاد کانژنیک با یک آلل خاص روی کروموزوم ۱۷، پیوند را از نژاد دیگری که آلل متفاوتی در این لوکوس دارد رد کند، اما در غیر این صورت از نظر ژنتیکی یکسان بودند. از آنجایی که این جایگاه آللی سازگاری پیوندهای بافت را در بین نژادهای مختلف تعیین می‌کند، به این ناحیه لوکوس سازگاری نسجی اصلی (histo, tissue) گفته می‌شود.لوکوس خاصی که در موش شناسایی شد به یک ژن کدکنندهٔ آنتی‌ژن گروه خونی تحت عنوان آنتی‌ژن II مربوط بود و بنابراین این منطقه را سازگاری نسجی ۲ (histocmpatiability-2) یا به طور ساده‌تر H-2 نامیدند. در ابتدا این طور به نظر می‌رسید که این لوکوس دارای یک ژن منفرد است که سازگاری نسجی را کنترل می‌کند. اما رویدادهای نوترکیبی اتفاقی که در جریان آمیزش بین نژادهای مختلف در داخل لوکوس H-2 به وقوع پیوست حاکی از این بود که در واقع لوکوس H-2 از چندین ژن مختلف اما کاملاً نزدیک به هم تشکیل شده است که بسیاری از آنها در رد پیوند شرکت دارند. ناحیه ژنی که از چند ژن نزدیک به هم تشکیل شده و رد پیوند را کنترل می‌کرد MHC یا **کمپلکس سازگاری نسجی اصلی** خوانده شد. گرچه در زمان آزمایش‌های ابتدایی مشخص نشده بود، رد پیوند تا حد زیادی یک فرآیند وابسته به سلول T است (فصل ۱۷ را ببینید) و بنابراین تعجب‌آور نیست که اگر رابطه‌ای بین ژن‌های کدکننده MHC که مولکول‌های MHC باندشونده به پپتیدی که سلول‌های T آن را شناسایی می‌کنند و رد پیوند وجود داشته باشد.

MHC انسان (لوکوس HLA)
(Human leukocyte antigen locus)

MHC انسان با جستجوی مولکول‌های سطح سلول یک فرد که به عنوان بیگانه توسط فرد دیگر شناخته می‌شود کشف شد. این کار زمانی سهولت یافت که کشف شد که کسانی انتقال خون‌های متعدد داشته‌اند و بیمارانی که پیوند کلیه دریافت کرده بودند دارای آنتی‌بادی‌هایی هستند که سلول‌های خونی یا کلیه دهندگان را شناسایی می‌کنند. همچنین زنان چندزا آنتی‌بادی‌های در گردشی داشتند که سلول‌های پدری را شناسایی می‌کرد. پروتئین‌هایی که توسط این آنتی‌بادی‌ها شناسایی شدند **آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA)** (human leukocyte antigens) نامیده شدند (لکوسیت، زیرا آنتی‌بادی‌ها با اتصال به لکوسیت‌های افراد دیگر آزمایش شدند و *آنتی‌ژن* به دلیل این که مولکول‌ها توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شدند). آنالیزهای بعدی نشان داد که همانند موش توارث ژن‌های (الل‌های HLA) کد کننده آنتی‌ژن‌های خاص *HLA* تعیین‌کننده اصلی پذیرش یا رد پیوند است (فصل ۱۷ را ببینید). مطالعات بیوشیمیایی نتایج رضایت‌بخشی را فراهم آورد که پروتئین‌های کد شده در لوکوس H-2 موش و پروتئین‌های HLA شناخته شده در انسان دارای ساختارهای پایه‌ای مشابهی هستند. حاصل این نتایج این بود که ژن‌های تعیین‌کننده سرنوشت بافت‌های پیوند شده در تمامی گونه‌های پستانداران وجود دارند و با ژن‌های *H-2* که ابتدا در موش‌ها مشخص شده بود هومولوگ هستند. این ژن‌ها ژن‌های MHC نامیده شدند. سایر ژن‌های پلی‌مورفیکی که با درجات کمتر با رد پیوند در ارتباط هستند ژن‌های سازگاری نسجی فرعی (minor) نامیده می‌شوند. ما به آنها در فصل ۱۷ هنگام بحث درباره ایمونولوژی پیوند باز خواهیم گشت.

ژن‌های پاسخ ایمنی

حدود ۲۰ سال پس از کشف MHC، تنها نقش شناخته شدهٔ آن در رد پیوند بود. این مسئله برای ایمونولوژیست‌ها یک معما به شمار می‌رفت، چراکه پیوند یک پدیده طبیعی نیست و اگر تنها عمل این ژن‌ها تحریک رد پیوندهای بافتی بیگانه باشد، هیچ علت آشکاری برای حفظ این مجموعه از ژن‌ها در جریان تکامل وجود نداشت. در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ مشخص شد که ژن‌هایMHC در همهٔ پاسخهای ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش اساسی دارند. Baruj Benacerraf، Hugh McDevitt و همکارانشان دریافتند که نژادهای خالص یک گونه خاص (خوکچه هندی یا موش) در توانایی ساخت آنتی‌بادی علیه پلی‌پپتیدهای ساده مصنوعی با هم تفاوت دارند و این پاسخ‌دهی به صورت صفت مندلی غالب به ارث می‌رسد. این ژن‌ها را ژن‌های پاسخ ایمنی (immune response [Ir] genes) نامیدند که در ناحیهٔ MHC قرار داشتند. امروزه ما می‌دانیم که ژن‌های Ir در واقع، همان ژن‌های MHC کلاس II هستند و مولکول‌های MHC کلاس II را کد می‌کنند که در توانایی اتصال و عرضهٔ پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف، تفاوت دارند. نژادهای پاسخ‌دهنده (responder) که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی علیه یک آنتی‌ژن پلی‌پپتیدی خاص را سازماندهی کنند، آلل‌هایی از MHC را به ارث می‌برند که محصولات آنها به چنین پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌ها متصل شده و کمپلکس‌های پپتید - MHC را تولید می‌نمایند که به وسیلهٔ سلول‌های T یاریگر شناسایی می‌شوند. سپس این سلول‌های Tبه تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B کمک می‌کنند. نژادهای بی‌پاسخ (nonresponder) مولکول‌هایی از MHC را بروز می‌دهند که قادر به اتصال به پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژنهای پلی‌پپتیدی نمی‌باشند و در نتیجه در این نژادها سلول‌های T یاریگر یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن تولید نمی‌شوند. همچنین بعدها مشخص شد که بسیاری از بیماری‌های خودایمن با به ارث‌رسیدن الل‌های خاصی از MHC در ارتباط بوده‌اند و این ژن‌ها را در کانون مکانیسم‌های کنترل‌کننده پاسخ‌های ایمنی قرار داد. چنین مطالعاتی انگیزه لازم را برای آنالیز جزئیات ژن‌ها و پروتئین‌های MHC فراهم آوردند.

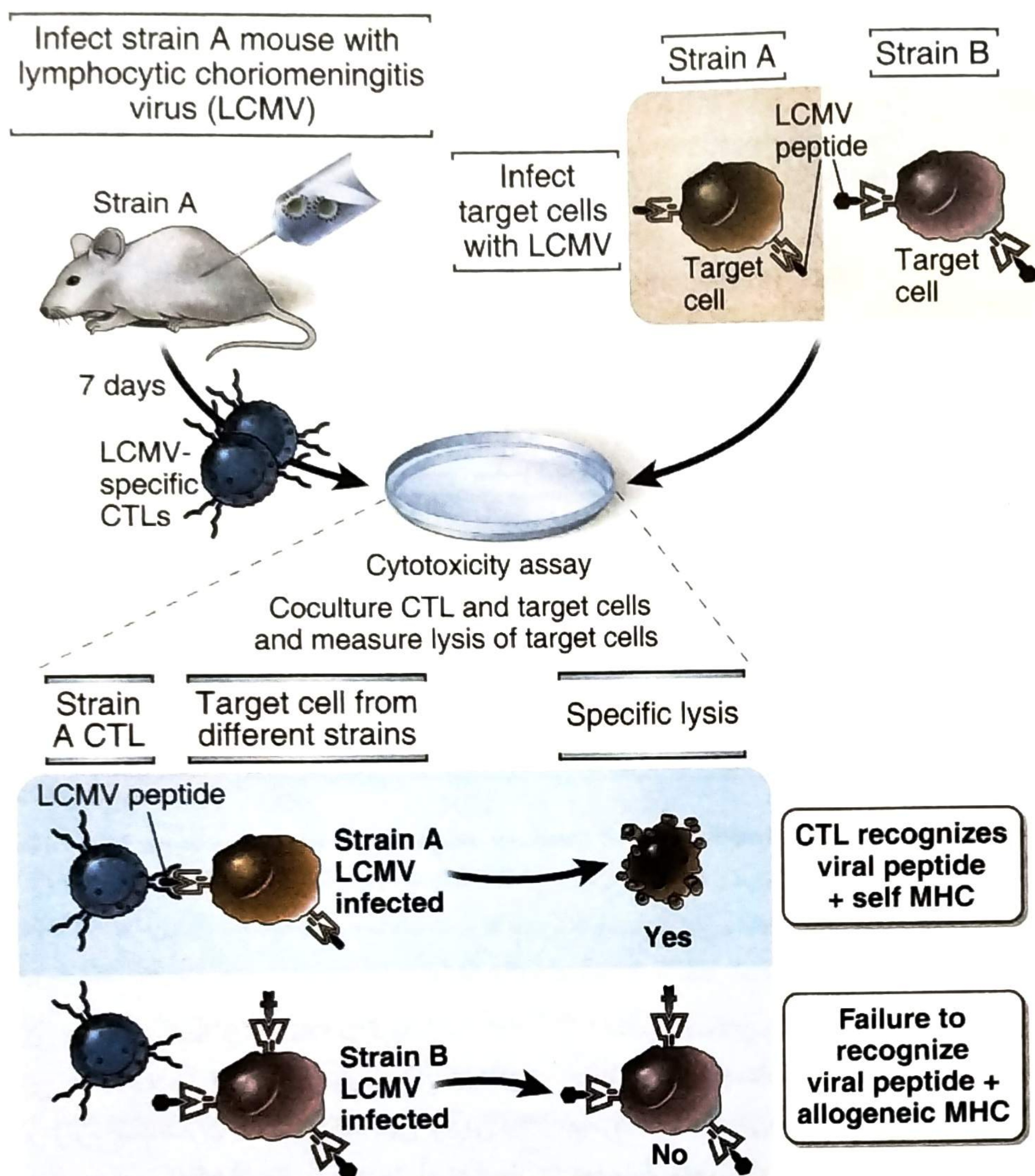
پدیدهٔ محدودیت *MHC*

دلایل درگیربودن MHC در شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T از مطالعاتی حاصل شد که توسط Rolf Zinkernagel و Peter Doherty انجام شد و محدودیت به MHC را ثابت کردند. در مطالعه کلاسیک آنها در سال ۱۹۷۴، این محققان شناسایی سلول‌های آلوده به ویروس را توسط CTL های اختصاصی ویروس در موش‌های خالص نشان دادند. اگر موش با یک ویروس آلوده شود، سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی ویروس در حیوان فعال می‌شود و به CTLها تمایز می‌یابند. هنگامی که عملکرد این CTLها در in vitro بررسی شود، این سلول‌ها تنها زمانی سلول‌های آلوده به ویروس را شناسایی کرده و می‌کشند که سلول‌های آلوده مولکول‌های MHCای را بارز می‌کنند که در حیوانی که CTLهای آن برداشت شده است بارز می‌شود (شکل ۵-۶). بنابراین سلول‌های T نه تنها باید برای آنتی‌ژن اختصاصی باشند بلکه برای مولکول‌های MHC نیز اختصاصی هستند، و شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T محدود به مولکول‌های MHC می‌باشد. مطالعات دیگر نشان دادند که شناسایی آنتی‌ژن توسط CTLهای $CD8^+$ محدود به مولکول‌های MHC کلاس I، و پاسخ‌های لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ به آنتی‌ژن‌ها، محدود به مولکول‌های MHC کلاس II است.

ما بحث MHC را با توضیح دادن خصوصیات ژن‌ها و پروتئین‌ها ادامه خواهیم داد و نهایتاً با تشریح چگونگی اتصال و عرضه آنتی‌ژن‌ها توسط این پروتئین‌ها به اتمام خواهیم رساند.

ژن‌های MHC

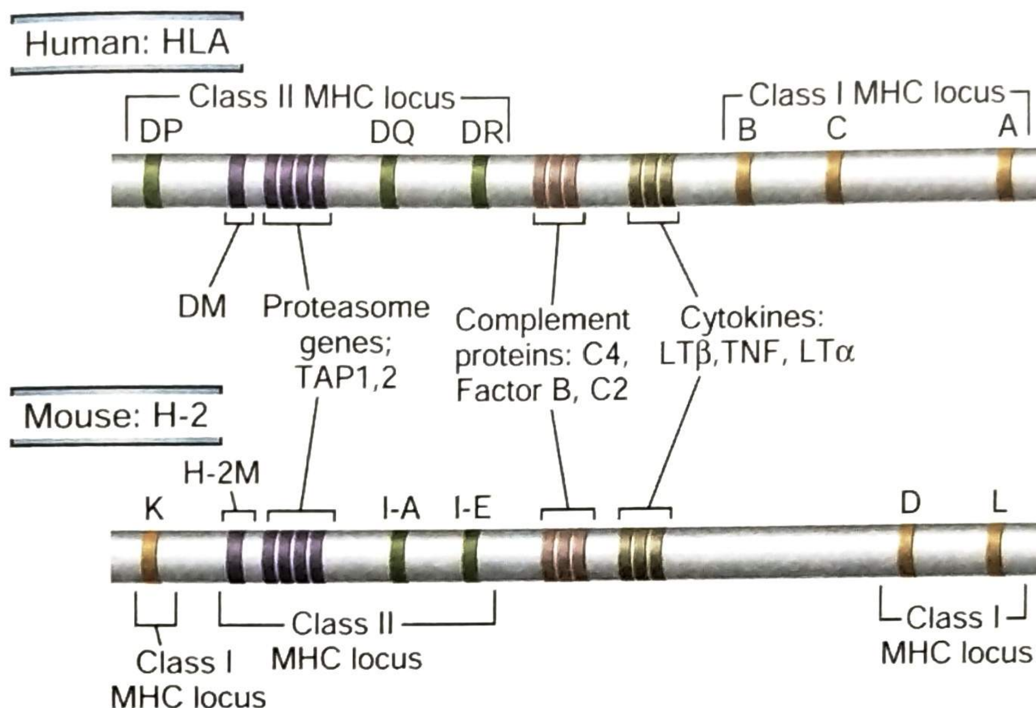
لوکوس MHC دارای دو نوع از ژن‌های پلی‌مورف MHC است، ژن‌های MHC کلاس I و کلاس II، که دو گروه از پروتئین‌های همولوگ اما از لحاظ ساختاری متفاوت را کد می‌کنند، و همچنین لوکوس MHC دارای سایر ژن‌های غیر پلی‌مورف است که محصولاتشان در عرضه آنتی‌ژن دخالت دارند (شکل ۶-۶). به تغییرات ژنی در بین افراد یک جمعیت ناخالص (outbred) پلی‌مورفیسم گفته می‌شود. مولکول‌های MHC کلاس I و II پلی‌مورف مولکول‌هایی هستند که عملکرد آنها نمایش آنتی‌ژن‌های پپتیدی جهت شناسایی به ترتیب توسط سلول‌های



شکل ۵-۶. اثبات تجربی پدیده محدودیت لنفوسیت‌های T به کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC).
لنفوسیت‌های T کشنده (CTL) اختصاصی ویروس از موش نژاد A آلوده به ویروس، فقط سلول‌های هدف هم‌ژن (syngeneic) آلوده شده با همان ویروس در نژاد A را می‌کشد. CTLها قادر به کشتن اهداف آلوده شده نژاد B (که آلل‌های MHC متفاوت از نژاد A را بارز می‌کنند) نیستند. با استفاده از نژادهای موشی کانژنیک که فقط در یک لوکوس MHC کلاس I متفاوت هستند، ثابت شده است که شناسایی آنتی‌ژن توسط CTLهای $CD8^+$، محدود به MHC کلاس I خودی می‌باشد. LCMV: Lymphocytic choriomeningitis virus

$T\ CD8^+$ و $T\ CD4^+$ می‌باشد. مولکول‌های غیرپلی‌مورف کد شده در ناحیه MHC پپتیدها را برای شناسایی توسط سلول T عرضه نمی‌کنند.

مولکول‌های مختلف MHC کلاس I انسان در ابتدا با روش‌های سرولوژیک (اتصال آنتی‌بادی) تشخیص داده شدند. مولکول‌های مختلف MHC کلاس II با استفاده از روشی که در آن سلول‌های T یک فرد توسط سلول‌های فرد دیگری فعال می‌شدند شناسایی شدند (به نام واکنش مختلط لنفوسیتی). در حال حاضر، توالی‌یابی DNA (DNA sequencing) برای تشخیص الل‌های مختلف MHC و



شکل ۶-۶. نقشه‌های شماتیک لوکوس‌های MHC انسان و موش. سازمان اولیه ژن‌ها در لوکوس MHC در انسان و موش مشابه است. تناسب اندازه ژن‌ها و قطعات DNA بینابینی رعایت نشده است. لوکوس‌های کلاس II به صورت قطعات منفرد نشان داده شده است اما هر لوکوس از چند ژن تشکیل شده است.

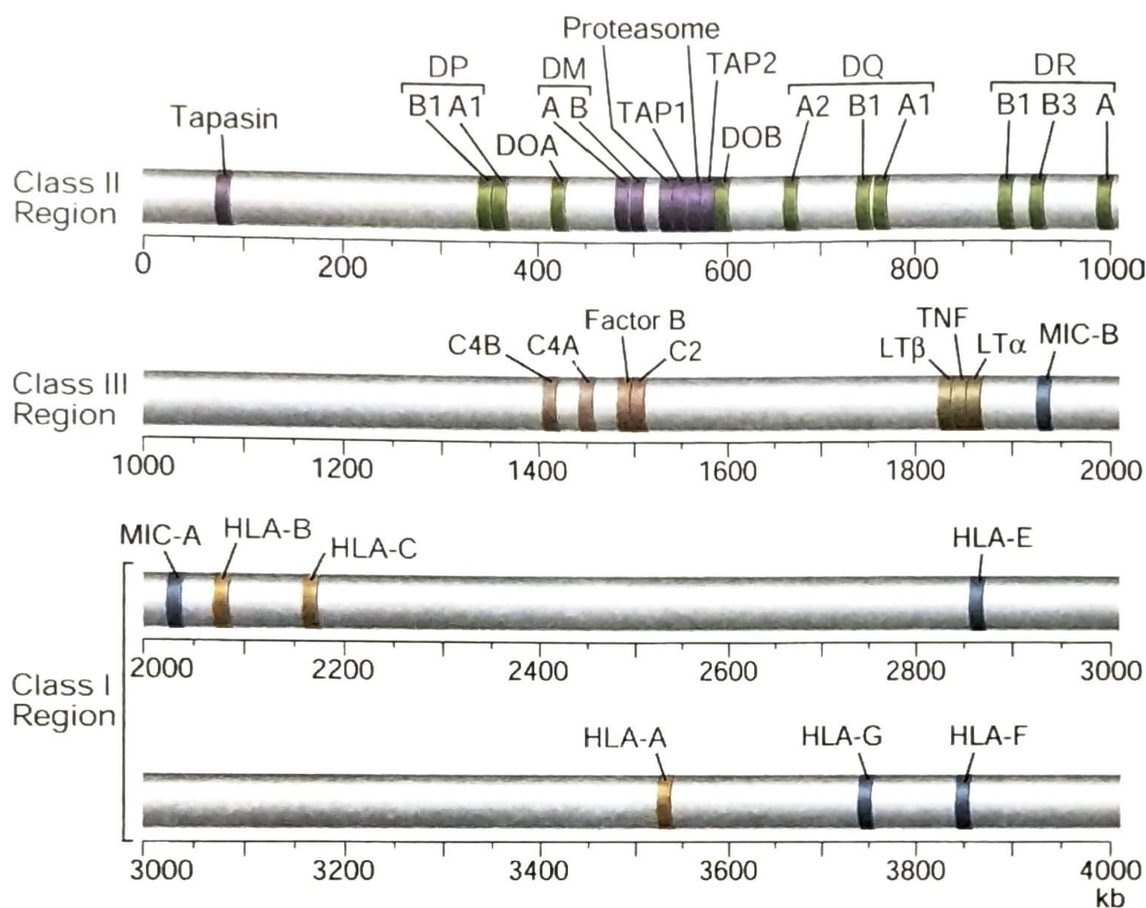
HLA: Human leukocyte antigen, LT: lymphotoxin, TAP: transporter associated with antigen processing, TNF: tumor necrosis factor

پروتئین‌های کد شده توسط آنها استفاده می‌گردد.

ژن‌های MHC کلاس I و II پلی‌مورف‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم پستانداران هستند. نکته قابل توجهی که از مطالعه ژن‌های MHC انسانی به دست آمده است **پلی‌مورفیسم** غیرقابل پیش‌بینی و بی‌سابقه آنهاست. تخمین زده می‌شود که تعداد کلی آلل‌های HLA با توالی‌های اسید آمینه مختلف در جمعیت بیش از ۱۴،۰۰۰ عدد باشد و بیش از ۳۵۰۰ واریانت از آنها مربوط به لوکوس HLA-B به تنهایی است. تنوع مولکول‌های MHC (که تحت عنوان پلی‌مورفیسم گزارش می‌شود)، ناشی از توارث توالی‌های مجزای DNA است و توسط نوترکیبی ژنی (که در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی وجود دارد، فصل ۸) ایجاد نمی‌شود. به دلیل آنکه فرآورده آلل‌های مختلف MHC به پپتیدهای متفاوتی متصل شده و آنها را عرضه می‌کنند، افراد مختلف در جمعیت ممکن است پپتیدهای متفاوتی را حتی از آنتی‌ژن پروتئینی مشابه عرضه نمایند.

میزان بالای پلی‌مورفیسم ملکول‌های MHC به حفاظت جمعیت پستانداران در برابر انواع تقریباً نامحدودی از میکروب‌ها کمک می‌کند و بنابراین مانع از بین رفتن کل جمعیت از عفونت‌های نوظهور می‌گردد. به عبارت دیگر، به دلیل حفظ تعداد زیادی از مولکول‌های مختلف MHC در جمعیت، تقریباً همیشه برخی از افراد وجود خواهند داشت که قادر هستند پپتیدها را از هر میکروبی به سلول‌های T خود عرضه کنند. تکامل آلل‌های MHC جدید یک روند در حال انجام (ongoing) است. این فرآیند از طریق مکانیسمی تحت عنوان تبدیل ژنی (gene conversion) رخ می‌دهد که شامل کپی‌کردن توالی‌های نوکلئوتیدی از یک آلل به آلل دیگر در طول میوز می‌باشد. فشارهای انتخابی که این روند را تحریک می‌کنند و چنین تعداد وسیع الل‌ها را در جمعیت حفظ کرده‌اند شناسایی نشده‌اند.

ژن‌های MHC در هر فرد به صورت هم‌قدرت (codominant) بارز می‌شوند، به عبارت دیگر برای یک ژن



شکل ۷-۶. نقشه MHC انسان. ژن‌های قرار گرفته در لوکوس MHC انسان نشان داده شده است. علاوه بر ژن‌های MHC کلاس I و II، HLA-E، HLA-F، و HLA-G و ژن‌های MIC مولکول‌های شبه کلاس I را کد می‌کنند که بسیاری از آنها توسط سلول‌های NK شناسایی می‌شوند. ژن‌های C4، C2 و فاکتور B پروتئین‌های کمپلمان هستند، تاپاسین، DM، DO، TAP و زیرواحدهای پروتئازوم پروتئین‌های دخیل در پردازش آنتی‌ژن می‌باشند و بعداً در این فصل توضیح داده می‌شوند؛ $LT\alpha$، $LT\beta$ و TNF سایتوکاین‌ها می‌باشند. بسیاری از سودوژن‌ها و ژن‌هایی که نقش آنها در پاسخ‌های ایمنی مشخص نشده است در مجموعه HLA وجود دارند اما به منظور ساده‌کردن نقشه نشان‌داده نشده‌اند.

HLA: Human leukocyte antigen, LT: lymphotoxin, TAP: transporter associated with antigen processing, TNF: tumor necrosis factor

MHC مورد نظر، هر فرد الل‌های به ارث رسیده از هر دو والد را بروز می‌دهد. این مسأله در هر فرد، تعداد مولکول‌های MHC در دسترس را برای اتصال به پپتیدها و عرضه به سلول‌های T به حداکثر می‌رساند.

لوکوس‌های MHC انسان و موش

در انسان، MHC روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ قرار دارد و قسمت بزرگی از DNA حدود ۳۵۰۰ کیلوباز (kb) را اشغال می‌کند. در اصطلاح ژنتیکی کلاسیک لوکوس MHC گستردگی حدود ۴ سانتی‌مورگان دارد که بدین معنی است که Crossover در MHC با فراوانی ۴ درصد در هر تقسیم میوز رخ می‌دهد. نقشه مولکولی MHC انسان در شکل ۷-۶ نشان داده شده است.

سه ژن MHC کلاس I وجود دارد که *HLA-A*، *HLA-B* و *HLA-C* نامیده می‌شوند و سه کلاس مولکول‌های MHC کلاس I با اسامی مشابه را کد می‌کنند. سه‌لوکوس ژنی HLA کلاس II به نام‌های *HLA-DP*، *HLA-DQ* و *HLA-DR* وجود دارند. هر کلاس مولکول MHC کلاس II از یک هترودایمر از پلی‌پپتیدهای α و β تشکیل شده است. لوکوس‌های DP، DQ و DR هر کدام دارای ژن‌های جداگانه

A و B هستند که به ترتیب زنجیرهٔ α و β را کد می‌کنند. هر فرد دو ژن HLA-DP (به نام DPA1 و DPB1)، دو ژن HLA-DQα (DQA1, 2)، یک ژن HLA-DQβ (DQB1)، یک ژن HLA-DRα (DRA1) و یک یا دو ژن HLA-DRβ (5 یا 4 و DRB3 و DRB1) دارد. نام‌گذاری لوکوس HLA پلی‌مرفیسم‌های متعددی را که توسط روش‌های مولکولی و سرولوژیک مشخص شده‌اند دربر می‌گیرد. بنابراین براساس تایپینگ مولکولی مدرن الل‌های فرد ممکن است به صورت HLA-A*0201 نامیده شود که نشان‌دهندهٔ ساب‌تایپ 01 از HLA-A2 است یا HLA-DRB1*0401 نشان‌دهندهٔ ساب‌تایپ 01 از ژن DR4B1 است، و به همین ترتیب.

MHC موش روی کروموزوم شماره ۱۷ واقع است و فضایی به اندازهٔ ۲۰۰۰ کیلوباز از DNA را اشغال می‌کند و سازمان‌یابی آن نیز اندکی با MHC انسان متفاوت است. یکی از ژن‌های کلاس I موش *(H-2K)* در سمت سانترومری ناحیه کلاس II قرار دارد اما سایر ژن‌های کلاس I در سمت تلومری ناحیه کلاس II قرار دارند. ۳ ژن MHC کلاس I در موش به نام‌های *H-2K*، *H-2D* و *H-2L* وجود دارند؛ که سه پروتئین متفاوت MHC کلاس I به نام‌های *K*، *D* و *L* را کد می‌کنند. این ژن‌ها هومولوگ ژن‌های HLA-A,B,C انسان هستند. الل‌های MHC نژادهای خالص ویژهٔ موش با حروف کوچک نام‌گذاری می‌شوند (مانند *a* و *b*) که جهت نام‌گذاری دسته کامل ژن‌های MHC نژاد موشی که در آن برای اولین بار مشخص شده‌اند به کار می‌رود. در زبان متخصصین ژنتیک موش، الل ژن *H-2K* در نژادی با MHC نوع *k*، K^k (بخوانید K از k) نامیده می‌شود، در حالی که الل ژن *H-2K* در یک نژاد با MHC نوع d، K^d خوانده می‌شود (K از d). ترمینولوژی مشابهی برای الل‌های *H-2D* و *H-2L* نیز به کار می‌رود. موش‌ها دارای دو لوکوس MHC کلاس II هستند که *I-A* و *I-E* نامیده شده و به ترتیب مولکول‌های I-A و I-E را کد می‌کنند. این لوکوس‌ها همان ژن‌های Ir می‌باشند که در ابتدا بحث شد. ژن‌های کلاس II موش مشابه ژن‌های HLA-DP، DQ و DR در انسان هستند. الل I-A در نژادهای خالصی از موش‌ها که دارای الل‌های D^k و K^k هستند یافت شده و به آن $I\text{-}A^k$ گفته می‌شود (بخوانید IA از *k*). برای آلل I-E نیز از واژه‌های مشابهی استفاده می‌شود.

همانند انسان، در حقیقت در لوکوس‌ها I-A و I-E دو ژن مختلف به نام‌های A و B وجود دارند که زنجیره‌های α و β هر کدام از مولکول‌های MHC کلاس دو را کد می‌کنند.

به مجموع الل‌های MHC موجود در هر کروموزوم یک **هاپلوتایپ** MHC گفته می‌شود. برای مثال، هاپلوتایپ HLA یک فرد می‌تواند به ترتیب HLA-A24، HLA-B35، C3، DRB12، DPB1 DQB3 باشد و .... (استفاده از نام‌گذاری ساده‌تر برای آلل‌های HLA). البته تمام افراد هتروزیگوت دارای دو هاپلوتایپ HLA هستند. موش‌های نژاد خالص، هموزیگوت بوده و یک هاپلوتایپ دارند. بنابراین، هاپلوتایپ یک موش $H\text{-}2^d$ را به صورت L^d $H\text{-}2K^d$ $I\text{-}A^d$ $I\text{-}E^d$ D^d نمایش می‌دهند. ژن‌های MHC شدیداً به هم پیوسته هستند، به طوری که هاپلوتایپ‌ها در هر بلوک ژنی به ارث می‌رسند، و افراد غالباً تمام آلل‌های MHC در دو هاپلوتایپ به ارث رسیده از والدین خود را بارز می‌کنند.

بروز مولکول‌های *MHC*

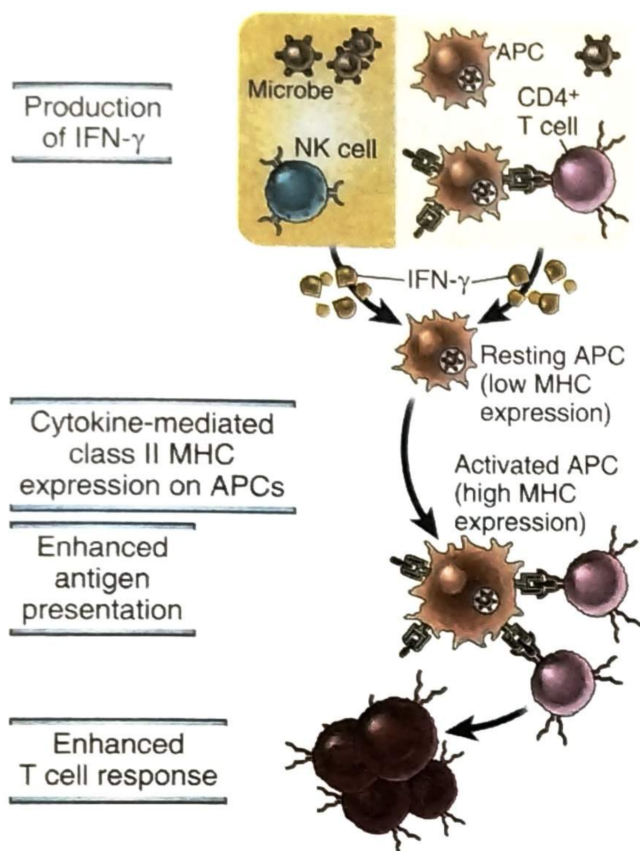
از آنجائیکه مولکول‌های MHC جهت عرضه آنتی‌ژنها به لنفوسیتهای T مورد نیاز هستند، بروز این پروتئین‌ها در یک سلول تعیین می‌کند که آیا سلول‌های T می‌توانند آنتی‌ژن‌های بیگانهٔ (مانند آنتی‌ژن‌های میکروبی) موجود بر سطح این سلول‌ها را شناسایی کنند. چندین ویژگی مهم در بروز مولکول‌های MHC وجود دارند که در ایفای نقش آنها در حفاظت افراد در مقابل گسترش عفونت‌های میکروبی شرکت می‌کند.

مولکول‌های کلاس I به صورت ذاتی بر روی تمامی سلول‌های هسته‌دار یافت می‌شوند در حالی که مولکول‌های کلاس II به طور طبیعی تنها بر سطح سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، سلول‌های اپی‌تلیال تیموس و معدودی از انواع سلول‌های دیگر بروز می‌کنند. این الگوی بروز MHC ارتباط نزدیکی با فعالیت‌های محدود به MHC کلاس I و کلاس II در سلول‌های T دارد. همان طور که در ابتدا بحث شد. سلول‌های $CD8^+$ T سلول‌های آلوده شده با میکروب‌های داخل سلولی مثل ویروس‌ها و تومورهای بارزکننده آنتی‌ژن توموری، و هر سلول هسته‌داری که بتواند

یک ویروس را حمل کند یا به یک سرطان تبدیل شود را از بین می‌برد. بنابراین بروز مولکول‌های MHC کلاس I بر روی سلول‌های هسته‌دار، دقیقاً به این منظور به کار می‌رود که سیستمی را جهت عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی و توموری فراهم کند، به طوری که این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند توسط CTLها شناسایی شده و سلول‌های تولید کننده آنتی‌ژن نیز کشته شوند. بر عکس لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ محدود به کلاس II دارای مجموعه‌ای از عملکردها هستند که نیازمند عرضه آنتی‌ژن بوسیله تعداد محدودتری از انواع سلولها می‌باشند و به دلایل زیر، مولکول‌های کلاس II اساساً بر روی این نوع سلول‌ها بارز می‌شوند. لنفوسیت‌های T $CD4^+$ یاریگر تمایز یافته، عمدتاً در جهت فعال کردن (یا کمک‌کردن) به ماکروفاژها برای حذف میکروب‌های خارج سلولی فاگوسیت شده عمل می‌کنند و همچنین سبب فعال‌شدن لنفوسیت‌های B برای تولید آنتی‌بادی در جهت حذف میکروب‌های خارج سلولی می‌شوند. به منظور آغاز یک پاسخ ایمنی، سلول‌های T $CD4^+$ و T $CD8^+$ بکر نیاز به شناسایی آنتی‌ژن‌هایی دارند که در اندام‌های لنفاوی توسط DCها که هر دو مولکول MHC کلاس I و II را بارز می‌کنند، به دام افتاده و عرضه می‌شوند. سلول‌های اپی‌تلیال تیموس هر دو مولکول MHC کلاس I و کلاس II را بارز می‌کنند، و عرضه آنتی‌ژن توسط این سلول‌ها در فرآیند گزینش لنفوسیت‌های T در حال بلوغ اهمیت دارد (فصل ۸).

بروز مولکول‌های MHC توسط سایتوکاین‌های تولیدشده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو افزایش می‌یابد. اگرچه مولکول‌های کلاس I به صورت ذاتی روی سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند، بیان آنها توسط اینترفرون‌های IFN-α و IFN-β که در ابتدای پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل بسیاری از ویروسها (فصل ۴ را ببینید) تولید می‌شوند، افزایش می‌یابد. بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مقابل ویروس‌ها موجب افزایش بروز مولکول‌های MHC به منظور عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی به سلول‌های T ویژه ویروس می‌گردند. این مورد یکی از مکانیسم‌هایی است که ایمنی ذاتی از طریق آن سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی آداپتیو می‌شود. بروز مولکول‌های MHC کلاس I توسط IFN-γ نیز افزایش می‌یابد.

بروز مولکول‌های کلاس II نیز در انواع مختلف سلول‌ها توسط سایتوکاین‌ها و سایر سیگنال‌ها تنظیم می‌شود. IFN-γ سایتوکاین اصلی در تحریک بروز مولکول‌های کلاس II در سلولهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن نظیر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشد (شکل ۸-۶ را ببینید). IFN-γ ممکن است در جریان واکنش‌های ایمنی ذاتی از سلول‌های NK و نیز از سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن در طی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو تولید شود. بنابراین، توانایی IFN-γ در افزایش بروز MHC کلاس II مکانیسمی را فراهم می‌کند که از طریق



شکل ۸-۶. افزایش بروز مولکول کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس II توسط IFN-γ. IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های NK و سایر انواع سلول‌ها در حین واکنش‌های ایمنی ذاتی علیه میکروب‌ها یا توسط سلول‌های T در حین واکنش‌های ایمنی آداپتیو، بیان مولکول‌های MHC کلاس II روی APCهای را تحریک نموده و بنابراین فعال‌شدن سلول‌های T $CD4^+$ را القاء می‌کند. IFN-γ و سایر اینترفرون‌های نوع ۱ اثر مشابهی روی بیان مولکول‌های MHC کلاس I و فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ دارند. (*APC*, antigen presenting cell; *IFN*, interfron; MHC, major histocompatibility complex; *NK*, natural killer.)

آن ایمنی ذاتی باعث ارتقای ایمنی آداپتیو می‌شود و همچنین یک مکانیسم تقویتی را در ایمنی آداپتیو فراهم می‌نماید. لنفوسیت‌های B به طور ذاتی مولکول‌های کلاس II را بروز می‌دهند که میزان آن‌ها در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن و سایتوکاین‌های تولیدشده توسط سلول‌های T یاریگر افزایش پیدا می‌کند و بنابراین عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های یاریگر را افزایش می‌دهند (فصل ۱۲). میزان بروز مولکول‌های MHC در سلول‌های اندوتلیال عروقی و سایر سلول‌های غیرایمنی در پاسخ به IFN-γ افزایش می‌یابد. همان طور که در ابتدا ذکر شد اهمیت این سلول‌ها در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T نامشخص است. برخی از سلول‌ها مثل نورون‌ها هرگز مولکول‌های کلاس II را بروز نمی‌دهند. در انسان، سلول‌های T پس از فعال‌شدن مولکول‌های کلاس II را بروز می‌دهند، اما در موش این طور نیست، با این وجود، در این پاسخ هیچ سایتوکاین مؤثری شناخته نشده و اهمیت عملکردی آن ناشناخته باقی مانده است.

میزان نسخه‌برداری شاخص اصلی در سنتز و بروز مولکول‌های MHC بر سطح سلول است. سایتوکاین‌ها از طریق تحریک نسخه‌برداری ژن‌های کلاس I و کلاس II در طیف وسیعی از سلول‌های مختلف، بروز MHC را افزایش می‌دهند. این اثرات با اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری فعال‌شده با سایتوکاین به توالی‌های DNA در مناطق پروموتر (promoter) ژن‌های MHC صورت می‌پذیرد. ممکن است چندین فاکتور نسخه‌برداری به هم پیوسته و به پروتئینی به نام فعال‌کننده نسخه‌برداری کلاس II (class II transcription activator [CIITA])، اتصال یابند و در نهایت کل مجموعه به پروموتر کلاس II متصل شود و باعث افزایش نسخه‌برداری مؤثر گردد. با در کنار هم نگهداشتن مجموعه فاکتورهای نسخه‌برداری، CIITA به عنوان یک تنظیم کننده اصلی در بروز ژن‌های کلاس II عمل می‌کند. مشخص شده است که موتاسیون‌های ایجادشده در CIITA یا فاکتورهای نسخه‌برداری مرتبط‌سبب بروز بیماری‌های کمبود ایمنی در انسان به همراه نقص در بروز مولکول‌های MHC می‌شوند. **سندرم لنفوسیت برهنه** (به فصل ۲۱ نگاه کنید)، بهترین اختلال مطالعه شده در این زمینه است. موش‌های حذف ژن شدهٔ فاقد CIITA نیز فقدان یا کاهش بروز کلاس II را در سطح سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های B و عدم توانایی IFN-γ را در القای MHC کلاس II بر روی همگی انواع سلول‌ها نشان می‌دهند.

بروز بسیاری از پروتئین‌های مؤثر در روند پردازش و عرضه آنتی‌ژن به طور هماهنگ تنظیم می‌شود. برای نمونه IFN-γ علاوه بر افزایش‌دادن نسخه‌برداری ژن‌های کلاس I و II، نسخه‌برداری چندین ژن را که محصولات آنها برای پیوستگی MHC کلاس I و عرضه پپتیدی مورد نیاز هستند، مانند ژن‌های کدکننده انتقال‌دهنده TAP (transporter associated with antigen processing) و برخی از زیرواحدهای پروتئازوم‌ها، افزایش می‌دهد، این موضوع بعداً در این فصل بحث خواهد شد.

میزان بروز MHC کلاس II علاوه بر تنظیم در سطح نسخه‌برداری، از طریق سطح تجزیه آن به واسطه یوبیکوئیتینه‌شدن نیز کنترل می‌شود که بعداً در مبحث پردازش آنتی‌ژن شرح داده خواهد شد.

ساختار مولکول‌های MHC

مطالعات بیوشیمیایی مولکول‌های MHC منجر به آشکارشدن ساختارهای کریستالی بخش‌های خارج سلولی مولکول‌های کلاس I و II انسانی شد. متعاقباً بسیاری از مولکول‌های MHC همراه با پپتیدهای متصل، کریستالیزه شده و با جزئیات بررسی شدند. به دلیل این پیشرفت‌ها هم اکنون درک می‌کنیم که چگونه مولکول‌های MHC به پپتیدها متصل شده و آنها را نمایش می‌دهند. در این بخش ما ابتدا ویژگی‌های عملکردی و بیوشیمیایی را که در مولکول‌های MHC کلاس I و II مشترک هستند به صورت خلاصه بیان می‌کنیم. سپس ساختار پروتئین‌های کلاس I و II را با تأکید بر شباهت‌ها و تفاوت‌های اصلی آنها مورد بحث قرار می‌دهیم (جدول ۳-۶).

خصوصیات کلی مولکول‌های MHC

تمام مولکول‌های MHC خصوصیات ساختاری مشخص و مشترکی دارند که دارای اهمیت فراوانی در عرضه آنتی‌ژن و شناسایی آن توسط لنفوسیت‌های T می‌باشند.

- ***هر مولکول MHC در قسمت خارج سلولی خود از***

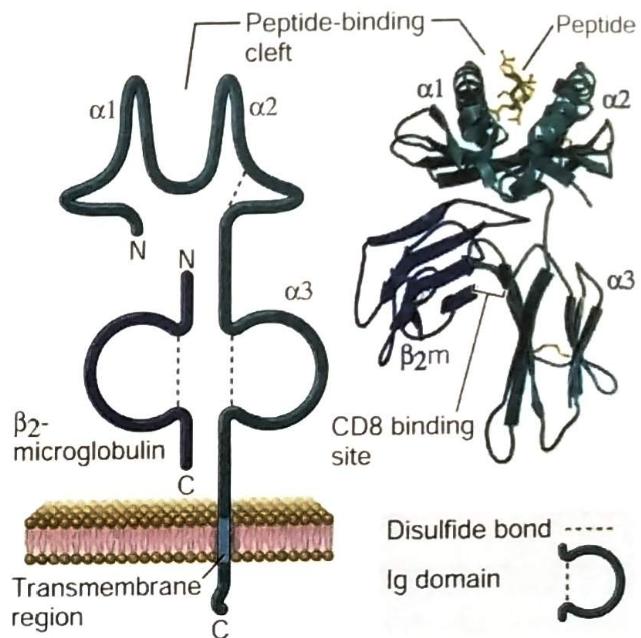
جدول ۳-۶. خصوصیات مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I و II

خصوصیت	MHC کلاس I	MHC کلاس II
زنجیره‌های پلی‌پپتیدی	α و β_2 میکروگلبولین	α و β
محل واحدهای پلی‌مورفیک	دومین‌های α_1 و α_2	دومین‌های $\alpha_1 > \beta_1$
محل اتصال به کمک پذیرنده سلول T	CD8 عمدتاً به ناحیه α_3 متصل می‌شود	CD4 به پاکت ایجاد شده توسط قسمت‌هایی از دومین‌های α_2 و β_2 متصل می‌شود
اندازه شکاف متصل‌شونده به پپتید	پپتیدهایی با ۱۱-۸ اسید آمینه را در خود جای می‌دهد	پپتیدهایی با ۳۰-۱۰ اسید آمینه یا بیشتر را در خود جای می‌دهد
نامگذاری		
انسان	HLA-A ،HLA-B ،HLA-C	HLA-DR ،HLA-DQ ،HLA-DP
موش	H-2K ،H-2D ،H-2L	I-A ،I-E

HLA, Human leukocyte antigens

یک شکاف (cleft) برای اتصال به پپتید تشکیل شده است که به دنبال آن دومین‌های شبه ایمونوگلبولینی (Ig)، یک قسمت غشاءگذر و دومین‌های سیتوپلاسمی قرار دارند. در مولکول‌های کلاس I یکی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی توسط ناحیه MHC و زنجیره دوم توسط قسمتی غیر از ناحیه MHC کد می‌شوند، اما مولکول‌های MHC کلاس II از دو زنجیره کدشده در ناحیهٔ MHC تشکیل شده‌اند. علی‌رغم این تفاوتها، ساختار سه بعدی مولکول‌های کلاس I و II مشابه می‌باشد.

- ***واحدهای اسید آمینه‌ای پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC در درون و مجاورت شکاف اتصال به پپتید قرار دارند.*** این شکاف (cleft که groove هم نامیده می‌شود) از تاخوردگی انتهای آمینی پروتئین‌های کدشده توسط MHC تشکیل می‌شود و شامل صفحهٔ چین‌دار β - هشت رشته‌ای در کف و دو مارپیچ α در دو دیواره شکاف می‌باشد. واحدهای پلی‌مورفیک که در کف و دیواره‌های شکاف قرار گرفته‌اند، اسید آمینه‌هائی هستند که در بین آلل‌های مختلف MHC، متفاوت می‌باشند. این بخش از مولکول MHC به پپتیدها جهت عرضه به سلول‌های T متصل می‌شود و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T با پپتیدهای عرضه شده و نیز با مارپیچ‌های α مولکول‌های MHC واکنش می‌دهند (به شکل ۱-۶ نگاه کنید). به دلیل متغیربودن اسیدهای آمینه این ناحیه، مولکول‌های MHC مختلف به پپتیدهای متفاوت متصل شده و آنها را نمایش داده و توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T مختلف شناسایی می‌شوند.
- ***دومین‌های غیر پلی‌مورف شبه - Ig مولکول‌های MHC کلاس II و کلاس I حاوی جایگاه‌های اتصالی به ترتیب برای مولکول‌های CD4 و CD8 سلولهای T می‌باشند.*** CD4 و CD8 بر روی زیرجمعیت‌های مشخصی از لنفوسیت‌های T بالغ بارزشده و همراه با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در پاسخ به کمپلکس‌های پپتید- MHC شرکت می‌کنند. بدین علت، CD4 و CD8 "کمک پذیرنده‌های" (coreceptors) سلول‌های T نامیده می‌شوند (به فصل ۷ نگاه کنید). CD4 به طور انتخابی به MHC کلاس II و CD8 به MHC کلاس I متصل می‌شود. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ فقط پپتیدهای عرضه شده با مولکول‌های MHC کلاس II و سلول‌های $CD8^+$ T پپتیدهای عرضه شده با مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند. به عبارت دیگر سلول‌های $CD4^+$ T محدود به MHC کلاس II و سلول‌های $CD8^+$ T محدود به MHC کلاس I هستند.



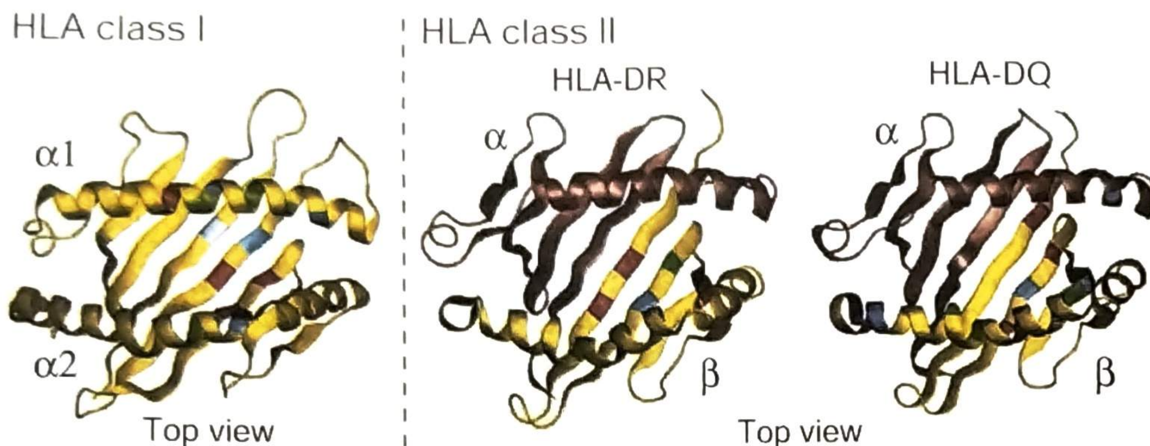
شکل ۹-۶. ساختار مولکول کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I. تصویر شماتیک سمت چپ، مناطق مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (تناسب اندازهٔ قطعات رعایت نشده است). مولکول‌های کلاس I متشکل از یک زنجیره پلی‌مورفیک α هستند که به صورت غیرکووالان به زنجیرهٔ غیرپلی‌مورفیک بتا - دو میکروگلبولین متصل شده است. زنجیره α گلیکوزیله شده که واحدهای کربوهیدرات در شکل نشان داده نشده است. تصویر روبانی سمت راست ساختمان بخش خارج سلولی مولکول HLA-B27 و پپتید متصل‌شده را که با کریستالوگرافی اشعه X تصویربرداری شده، نشان می‌دهد.

HLA: Human leukocyte antigen, Ig: Immunoglobulin

مولکول‌های MHC کلاس I

مولکول‌های کلاس I از دو زنجیره پلی‌پپتیدی که به طور غیرکووالان به هم متصل شده‌اند، تشکیل یافته‌اند: زنجیره آلفا (یا زنجیره سنگین) که توسط ژن‌های MHC کدشده و وزن مولکولی آن ۴۴ تا ۴۷ کیلودالتون است و زیرواحد ۱۲ کیلودالتونی به نام بتادو میکروگلبولین (β_2-microglobulin) که توسط ژنی غیر از MHC کد می‌شود (شکل ۹-۶). حدود سه چهارم پلی‌پپتید زنجیره آلفا در فضای خارج سلولی؛ یک قطعه کوتاه هیدروفوب در درون غشای سلول و واحدهای انتهای کربوکسی در سیتوپلاسم قرار می‌گیرند. قطعات α_1 و α_2 در انتهای آمینی زنجیره α قرار گرفته و هر یک حدود ۹۰ اسید آمینه طول دارند، این دو قطعه با یکدیگر واکنش داده و ساختمان صفحه مانندی از صفحات چین‌دار β ۸ رشته‌ای ناهمسو را به وجود می‌آورند که توسط دو رشته مارپیچ آلفای موازی حمایت می‌شوند. این ساختمان، شکاف مولکول MHC کلاس I را که به پپتیدها متصل می‌شود تشکیل می‌دهد. اندازه شکاف (۱۱A° × ۱۰A° × ۲۵A°~) برای اتصال قطعات پپتیدی به طول ۱۱-۸ اسید آمینه که در حالتی انعطاف‌پذیر و کشیده باشند، مناسب است. انتهای شکاف اتصال به پپتید در کلاس I بسته است به طوری که پپتیدهای بزرگتر نمی‌توانند به آن متصل شوند. بنابراین پروتئین‌های کروی دست‌نخورده باید «پردازش» شوند تا قطعاتی کوچک و در یک شکل خطی بلند برای اتصال به مولکول‌های MHC و شناسایی توسط سلول‌های T تولید کنند (بعداً توضیح داده می‌شود). واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های کلاس I به دومین‌های α_1 و α_2 که در آلل‌های مختلف کلاس I از نظر اتصال به پپتید و شناسایی توسط سلول‌های T متفاوتند، محدود می‌شوند (شکل ۱۰-۶). قطعهٔ α_3 زنجیره α طوری تا می‌خورد که یک دومین Ig با توالی اسید آمینه‌ای محافظت شده در تمام مولکول‌های کلاس MHC I تشکیل دهد. این قطعه بیشتر جایگاه اتصال به CD8 را تشکیل می‌دهد اما بتا دو میکروگلبولین و بخش کوچکی از قسمت غیرپلی‌مورف انتهای کربوکسی دومین α_2 نیز در ایجاد این جایگاه اتصال شرکت دارند. در انتهای کربوکسی قطعهٔ α_3 در حدود ۲۵ اسید آمینه هیدروفوب قرار گرفته‌اند که از بین لیپید دو لایه غشای پلاسمایی عبور می‌کنند. بلافاصله بعد از این قطعه در حدود ۳۰ واحد اسید آمینه در سیتوپلاسم جای گرفته‌اند که در این مجموعه اسیدهای آمینه‌های بازی قرار دارند که با سرگروه‌های فسفولیپیدی لایه داخلی غشای لیپیدی دو لایه واکنش می‌دهند و در نتیجه مولکول MHC در غشای پلاسمایی فرو می‌رود.

زنجیره سبک مولکول‌های MHC کلاس I که به وسیله ژنی در خارج از ناحیهٔ ژنی MHC کد می‌شود، به خاطر حرکت الکتروفورتیک (β_2)، اندازه (میکرو) و حلالیت (گلبولین)، بتا دومیکروگلبولین نام گرفته است. β_2 میکروگلبولین به صورت غیرکووالان با دومین α_3 از زنجیره α واکنش می‌دهد. β_2 میکروگلبولین همانند قطعهٔ α_3 از نظر ساختمانی شبیه دومین Ig بوده و در بین تمام مولکول‌های MHC کلاس I ثابت



شکل ۱۰-۶. واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی. واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC کلاس I و II در محل شکافهای اتصال به پپتید و بر روی مارپیچ‌های α اطراف شکافها قرار گرفته‌اند. مناطق دارای بیشترین میزان تنوع در میان انواع مختلف آلل‌های HLA به رنگ قرمز، انواع دارای تنوع متوسط به رنگ سبز و انواع دارای تنوع کم به رنگ آبی نشان داده شده‌اند.

می‌باشد.

مولکول کلاس I کامل مجموعه‌ای ترایمر متشکل از یک زنجیره α، β_2 میکروگلبولین و یک پپتید متصل شده به آن می‌باشد و بروز پایدار مولکول‌های کلاس I در سطح سلول نیاز به حضور هر سه جزء مجموعه دارد. علت این امر آن است که واکنش زنجیره α با β_2 میکروگلبولین به وسیلهٔ آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل به شکاف ایجاد شده توسط α_1 و α_2 پایدار می‌شود و برعکس اتصال پپتید با واکنش β_2 میکروگلبولین و زنجیره α تقویت می‌گردد. از آنجایی که حضور پپتیدهای آنتی‌ژنی برای پایداری مولکول‌های MHC مورد نیاز است و مجموعه‌های ناپایدار تجزیه می‌شوند، تنها مولکول‌های MHC مفید دارای پپتید، بر سطح سلول بارز می‌شوند.

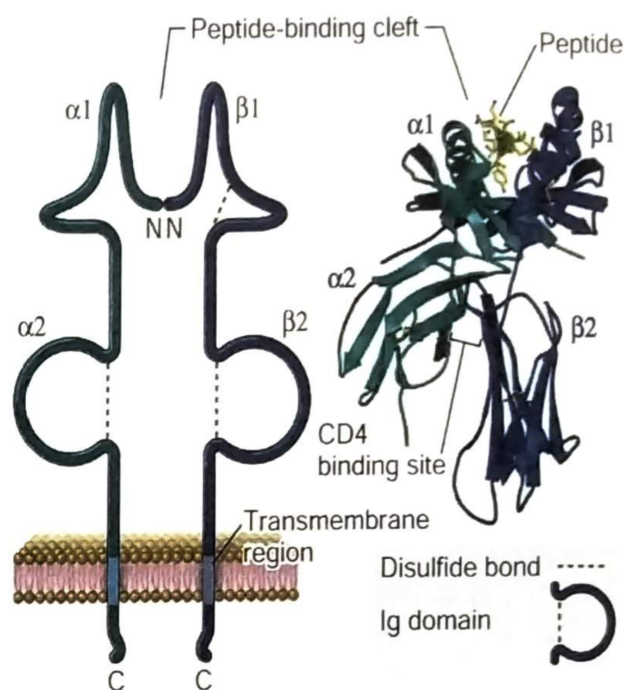
بیشتر افراد برای ژن‌های MHC هتروزیگوت هستند و در نتیجه شش مولکول MHC کلاس I مختلف بر روی هر سلول بارز می‌شوند که شامل زنجیره‌های α کد شده توسط دو آلل به ارث رسیده ژن‌های HLA-A، HLA-B و HLA-C می‌باشند.

مولکول‌های MHC کلاس II

مولکول‌های MHC کلاس II از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند که به طور غیرکووالان به هم متصل می‌باشند، یک زنجیره α ۳۲ تا ۳۴ کیلودالتونی و یک زنجیره β ۲۹ تا ۳۲ کیلودالتونی (شکل ۱۱-۶). برخلاف مولکول‌های MHC کلاس I، ژن‌های کد کننده هر دو زنجیرهٔ مولکول‌های MHC کلاس II پلی‌مورفیک بوده و در لوکوس MHC قرار دارند.

قطعات α_1 و β_1 انتهای آمینی زنجیره‌های کلاس II با هم واکنش داده و شکاف اتصالی پپتید را که از لحاظ ساختاری مشابه شکاف مولکول MHC کلاس I است، پدید می‌آورند. چهار رشته از کف شکاف و یکی از دیواره‌های مارپیچ α از قطعه α_1 و چهاررشته دیگر کف شکاف و دیوار دوم از قطعه β_1 تأمین شده است. واحدهای پلی‌مورفیک در قطعات α_1 و β_1 در درون و اطراف شکاف اتصالی پپتید همانند مولکول‌های کلاس I قرار گرفته‌اند (شکل ۱۰-۶ را نگاه کنید). در مولکول‌های MHC کلاس II انسان بیشترین پلی‌مورفیسم در زنجیره β دیده می‌شود. انتهای شکاف اتصالی پپتید در مولکول‌های کلاس II باز بوده و بنابراین پپتیدهایی با ۱۰ تا بیش از ۳۰ اسید آمینه به آن متصل می‌شوند.

قطعات α_2 و β_2 مولکول‌های کلاس II همانند α_3 و β_2 میکروگلبولین کلاس I طوری تا خورده‌اند که به صورت دومین‌های Ig می‌باشند. این قطعات غیرپلی‌مورفیک هستند و در بین آلل‌های یک ژن کلاس II خاص، متفاوت نیستند. هر دو دومین α_2 و β_2 مولکول‌های کلاس II با یک حالت مقعر در ارتباطند که فضایی را برای یک بیرون‌زدگی از پروتئین CD4 فراهم می‌کنند، بنابراین اتصال صورت می‌گیرد.



شکل ۱۱-۶. ساختار مولکول کمپلکس سازگاری نسجی کلاس II. تصویر شماتیک سمت چپ نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (تناسب اندازه‌ها در نظر گرفته نشده است). مولکول‌های کلاس II از یک زنجیره α پلی‌مورفیک که به طور غیرکووالان به یک زنجیره β پلی‌مورفیک متصل شده است، تشکیل شده‌اند. هر دو زنجیره گلیکوزیله شده‌اند، واحدهای کربوهیدرات در شکل نشان داده نشده‌اند. تصویر روبانی سمت راست ساختمان بخش خارج سلولی مولکول HLA-DR1 و یک پپتید متصل شده را که با کریستالوگرافی اشعه X تصویربرداری شده است، نشان می‌دهد.

HLA: Human leukocyte antigen, Ig: Immunoglobulin

انتهای کربوکسی قطعات α_2 و β_2 به مناطق اتصالی کوتاه و بعد از آن به حدود ۲۵ اسید آمینه هیدروفوب غشاء گذر ادامه پیدا می‌کنند. در هر دو زنجیره، نواحی غشاء گذر به مجموعه‌هایی از اسید آمینه‌های بازی و به دنبال آنها دم‌های سیتوپلاسمی کوتاه هیدروفیلی ختم می‌شوند.

مولکول کلاس II کامل ترایمری است که از یک زنجیره α، یک زنجیره β و یک پپتید آنتی‌ژنی متصل شده به آن تشکیل شده است و بروز پایدار مولکول‌های کلاس II بر سطوح سلولی نیاز به حضور هر سه جزء مجموعه دارد. همانند مولکول‌های MHC کلاس I، این مسأله سبب می‌شود تا مولکول‌های MHC بر سطح سلول به عنوان مولکول‌هایی که عملکرد طبیعی آنها عرضه پپتید است، بارز شوند.

هر فرد از هر کدام از والدین خود یک ژن کدکنندهٔ DPA و یک DPB که به ترتیب زنجیره‌های α و β مولکول HLA-DP را تشکیل می‌دهند؛ یک ژن عملکردی DQA و یک ژن DQB، یک ژن DRA و یک یا دو ژن عملکردی DRB را به ارث می‌برد. بنابراین هر فرد هتروزیگوت شش تا هشت جفت از مولکول‌های زنجیره آلفا و بتای MHC کلاس II، یکی از DP و DQ و یک یا دو DR بارز می‌کند. به طور معمول جفت‌شدن زیادی بین پروتئین‌های MHC لوکوس‌های مختلف (مثلاً DRα با DQβ و الی آخر) وجود ندارد و هر هاپلوتایپ تمایل دارد به صورت یک واحد به ارث برسد. به هر حال از آنجا که بعضی هاپلوتایپ‌ها لوکوس DRB اضافی دارند که زنجیره‌های β تولید می‌کنند که به DRα می‌پیوندد و بعضی از مولکول‌های DQα کد شده از یک کروموزوم به مولکول DQβ از کروموزوم دیگر می‌پیوندد، تعداد کلی مولکول‌های کلاس II بارزشده ممکن است بیشتر از ۸ باشد.

اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC

پس از نشان دادن این مسئله که ایمونوژنیسیتی پروتئین‌ها به توانایی پپتیدهای آنها در عرضه شدن توسط مولکول‌های MHC بستگی دارد، تلاش‌های زیادی در جهت مشخص‌نمودن اساس مولکولی واکنش‌های پپتید - MHC و خصوصیات پپتیدهایی که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC هستند صورت گرفته است. این مطالعات بر ارزیابی عملکردی سلول‌های T یاریگر و CTL های پاسخ‌دهنده به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که با پپتیدهای مختلف مجاور شده بودند، استوار بود. اتصال مستقیم مولکول‌های خالص شده MHC و پپتیدها با پپتیدهای نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو یا فلوئورسانس موجود در محلول با استفاده از روش‌هایی مانند دیالیز تعادلی و ژل فیلتراسیون مطالعه شده است. مطالعات کریستالوگرافی اشعهٔ X انجام شده روی کمپلکس‌های پپتید - MHC، اطلاعات بسیار ارزشمندی دربارهٔ چگونگی قرارگرفتن پپتیدها در شکاف مولکول‌های MHC و نیز در مورد واحدهایی که در این اتصال شرکت می‌کنند، فراهم آورده است. این اطلاعات برای تولید

الگوریتم‌های کامپیوتری استفاده شده است که می‌تواند پپتیدهایی از هر پروتئین که به احتمال بیشتر به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند را پیش‌بینی کنند. این اطلاعات می‌تواند به صورت تئوری به منظور ایجاد واکسن‌های اختصاصی علیه پروتئین‌های میکروبی یا پروتئین‌های توموری جهش یافته به کار برده شود. در ادامه ما ویژگی‌های کلیدی واکنش بین پپتیدها و مولکول‌های MHC کلاس I و II را به طور خلاصه بیان می‌کنیم.

مشخصات واکنش‌های متقابل پپتید - MHC

مولکول‌های MHC برای اتصال به پپتید از ویژگی متنوعی برخوردارند، برخلاف پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها که ویژگی دقیقی برای شناسایی آنتی‌ژن دارند. به عبارت دیگر، یک آلل منفرد MHC مثلاً HLA-A2 می‌تواند پپتیدهای مختلف بسیاری را به سلول‌های T عرضه کند اما یک سلول T منفرد تنها یکی از این مجموعه‌های پپتید/ HLA-A2 مختلف را شناسایی خواهد کرد. چندین ویژگی مهم در واکنش‌های متقابل مولکول‌های MHC و پپتیدهای آنتی‌ژن وجود دارد.

- ***هر مولکول MHC کلاس I یا II یک شکاف اتصال به پپتید منفرد دارد که در هر زمان به یک پپتید متصل می‌شود، اما هر مولکول MHC می‌تواند به پپتیدهای مختلفی متصل شود.*** یکی از اولین شواهد حمایت‌کننده از این موضوع نتیجه تجربی بود که پپتیدهای مختلفی که به مولکول MHC مشابهی متصل می‌شوند عرضه دیگری را به صورت رقابتی مهار می‌کنند که نشان‌دهندهٔ این است که تنها یک شکاف اتصال به پپتید در هر مولکول MHC وجود دارد. آگاهی از ساختمان‌های کریستالی مولکول‌های MHC کلاس I و II حضور یک شکاف اتصالی پپتید منفرد را در این مولکول‌ها، تأیید کرده است (به شکل‌های ۹-۶ و ۱۱-۶ نگاه کنید). از آنجایی که هر فرد فقط تعداد کمی از مولکول‌های MHC مختلف را دارد (۶ مولکول کلاس I و ۸ یا کمی بیشتر مولکول کلاس II در افراد هتروزیگوت)، بنابراین جای تعجب نیست اگر هر مولکول MHC منفرد توانایی اتصال به پپتیدهای متعدد را داشته باشد، زیرا این تعداد کم باید قادر باشند پپتیدهای حاصل از تعداد بسیار زیاد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که هر فرد احتمالاً با آن‌ها مواجه می‌شود، را عرضه کنند.
- ***پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند دارای ویژگی‌های ساختاری مشترکی هستند که این واکنش را به پیش می‌برند.*** یکی از این ویژگی‌ها اندازه پپتیدهاست، زیرا مولکول‌های MHC کلاس I به پپتیدهایی به طول ۱۱-۸ اسید آمینه و مولکول‌های MHC کلاس II به پپتیدهایی به طول ۳۰-۱۰ اسید آمینه و یا بیشتر متصل می‌شوند. طول مطلوب پپتید جهت جایگیری در شکاف MHC کلاس II، ۱۲ تا ۱۶ اسید آمینه می‌باشد. علاوه بر این، پپتیدهای متصل شونده به یک مولکول MHC خاص شامل اسیدهای آمینه‌ای هستند که واکنش بین پپتید و مولکول MHC مذکور را کامل می‌کنند. برخی واحدهای اسید آمینه که اتصال به مولکول‌های MHC را افزایش می‌دهند بعداً توضیح داده می‌شوند، زمانی که اساس ساختاری واکنش‌های متقابل MHC - پپتید را بحث می‌کنیم. واحدهایی از یک پپتید که توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند مجزا از واحدهایی هستند که به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند.
- ***مولکول‌های MHC محموله پپتیدی خود را در طول بیوسنتز و بهم پیوستن در داخل سلول به دست می‌آورند.*** بنابراین مولکول‌های MHC پپتیدهای مشتق شده از میکروب‌های داخل سلول میزبان را ارائه می‌دهند و به همین دلیل است که سلول‌های T محدود به MHC میکروب‌هایی که سلول را آلوده کرده‌اند و یا به درون آن برده شده‌اند شناسایی می‌کنند. مکانیسم‌ها و اهمیت این فرآیندها بعداً در این فصل بحث می‌شوند.
- ***همراهی پپتیدهای آنتی‌ژنی و مولکول‌های MHC واکنشی اشباع‌پذیر است که بسیار آهسته از بین می‌رود.*** در یک سلول، چاپرون‌ها (نگهبان) و آنزیم‌های متعددی اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC را تسهیل می‌کنند (بعداً توضیح داده می‌شود). پس از تشکیل، بیشتر کمپلکس‌های پپتید و MHC پایدار هستند و کینتیک ثابت تفکیک نشان‌دهنده نیمه عمر طولانی آن است که از چند ساعت تا چندین روز متغیر

است. آهستگی بیش از حد معمول سرعت انفصال پپتیدها از مولکول‌های MHC، باعث می‌شود که بعد از اینکه یک مولکول MHC یک پپتید را به دست آورد، کمپلکس‌های MHC - پپتید به مدت کافی بر سطح سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن دوام داشته باشند تا شانس اینکه سلول‌های T خاص پپتید را پیدا کنند به حداکثر برسد. این سلول T می‌تواند آن را شناسایی کرده و یک پاسخ را آغاز نماید.

- ***تنها تعدادکمی ازکمپلکس‌های پپتید - MHC قادرند لنفوسیت‌های T اختصاصی را فعال کنند.*** به دلیل این که APC ها به طور دائم پپتیدهای مشتق از تمام پروتئین‌هایی که با آنها مواجه شده‌اند را عرضه می‌کنند، تنها بخش بسیار کمی از کمپلکس‌های پپتید - MHC سطح سلول دارای پپتید یکسانی هستند. تخمین زده شده است که تنها حدود ۱۰۰ کمپلکس از پپتید خاص با یک مولکول MHC کلاس II روی سطح یک APC قادر به آغازنمودن پاسخ سلول T اختصاصی می‌شود. این نشان‌دهندهٔ حدود کمتر از ۰/۱ درصد تعداد کل مولکول‌های کلاس II است که احتمال دارد روی سطح APC وجود داشته باشند.
- ***مولکول‌های MHC یک فرد می‌تواند به پپتیدهای بیگانه (به عنوان مثال آنهایی که از پروتئین‌های میکروبی مشتق شده‌اند) و پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های فرد (آنتی‌ژن‌های خودی) متصل شده و آنها را عرضه کند.*** در حقیقت، اکثر پپتیدهایی که به طور نرمال توسط APCها عرضه می‌شوند از پروتئین‌های خودی مشتق شده‌اند. عدم توانایی مولکول‌های MHC در افتراق بین آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه باعث ایجاد یک سؤال می‌شود. که چرا به صورت طبیعی پاسخ ایمنی در ما، علیه پروتئین‌های خودی ایجاد نمی‌شود. پاسخ این سؤال این است که کمپلکس‌های پپتید خودی - MHC، خودایمنی را القاء نمی‌کنند زیرا سلول‌های T اختصاصی این کمپلکس‌ها کشته شده یا غیرفعال شده‌اند. در حقیقت سلول‌های T دارای پذیرنده، برای آنتی‌ژن‌های خودی می‌بایست پپتیدهای خودی عرضه شده با مولکول‌های MHC خودی را به منظور اینکه حذف شوند و یا بی‌پاسخ شوند شناسایی کنند. این فرآیند تضمین می‌کند که سلول‌های T به طور طبیعی به آنتی‌ژن‌های خودی تحمل داشته باشند (فصل ۱۵).

اساس ساختاری اتصال پپتید به مولکول‌های MHC

اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC یک واکنش غیرکووالان است که توسط بنیان‌های موجود در پپتیدها و شکاف مولکول‌های MHC ایجاد می‌شود. همان طور که بعداً بحث خواهیم کرد، آنتی‌ژن‌های پروتئینی در داخل APCها به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شوند تا پپتیدهایی را ایجاد کنند که به مولکول‌های MHC متصل شده و توسط آنها نمایش داده شوند. این پپتیدها در حالت باز شده (Extended) به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند. زمانی که متصل شدند، پپتیدها و مولکول‌های آب همراه آنها شکاف را پر کرده و تماس‌های بیشتری با بنیان‌های اسید آمینه تشکیل دهنده رشته‌های بتای کف و مارپیچ‌های آلفای دیواره‌های شکاف برقرار می‌کنند (شکل ۱۲-۶).

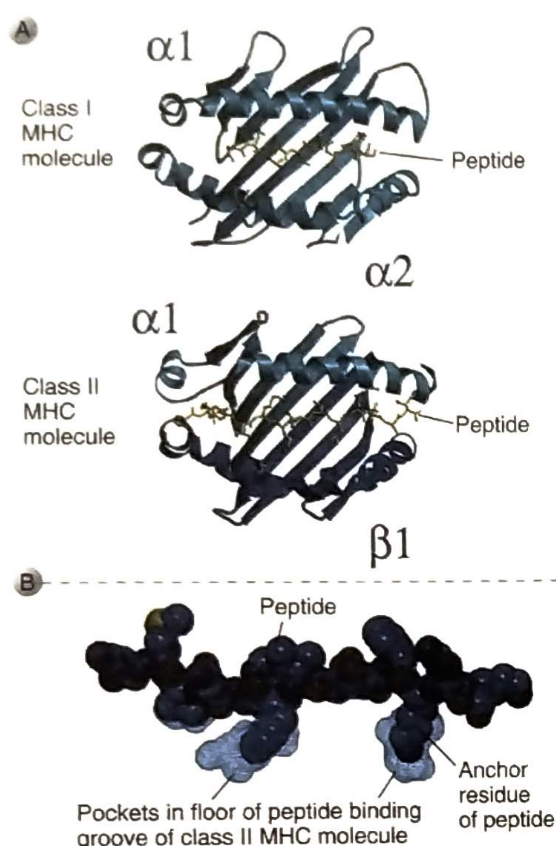
در اغلب مولکول‌های MHC رشته‌های β در کف شکاف شامل فرورفتگی‌هایی (pockets) می‌باشند که زنجیره‌های جانبی بنیان‌های اسید آمینه‌ای پپتیدها به آنها متصل می‌شوند. اغلب مولکول‌های MHC کلاس I یک فرورفتگی هیدروفوبیک دارند که یکی از اسیدهای آمینه هیدروفوبیک والین، ایزولوسین، لوسین یا متیونین موجود در انتهای کربوکسیل پپتید را شناسایی می‌کند. برخی از مولکول‌های کلاس I به پپتیدهایی که دارای اسید آمینه بازی (لیزین یا آرژینین) در انتهای کربوکسی خود هستند تمایل دارند. به علاوه سایر بنیان‌های اسید آمینه‌ای یک پپتید ممکن است دارای زنجیره‌های جانبی باشند که در یک فرورفتگی ویژه به خوبی جا بگیرند و به اسیدهای آمینه مکمل در مولکول‌های MHC از طریق اتصالات الکترواستاتیک (پل‌های نمکی)، پیوندهای هیدروژنی یا اتصالات واندروالس متصل می‌شوند. واحدهایی از پپتید که در درون فرورفتگی‌های MHC جای می‌گیرند، واحدهای قلاب‌شونده (anchor residues) نامیده می‌شوند چرا که بیشترین سهم را در اتصال (یا قلاب شدن -anchoring-) پپتید به شکاف مولکول MHC دارند. هر پپتید اتصال‌یابنده به MHC معمولاً شامل تنها یک یا دو

واحد قلاب‌شونده می‌باشند و همین موضوع سبب می‌شود تا سایر واحدهای پپتید که توسط سلول‌های T اختصاصی شناسایی می‌شوند، تغییرات بیشتری داشته باشند. در مورد اتصال برخی پپتیدها به مولکول‌های MHC، مخصوصاً MHC کلاس II، واکنش‌های اختصاصی با نواحی مارپیچ آلفای شکاف MHC توسط پیوندهای هیدروژنی یا واکنش‌های باردار (charge) نیز در اتصال پپتید دخالت دارد. در مولکول‌های MHC کلاس II در مقایسه با MHC کلاس I پپتیدهای طویل‌تری جای می‌گیرند. این پپتیدهای طویل‌تر در هر دو طرف از کف شکاف بیرون می‌آیند.

از آنجایی که بسیاری از واحدهایی که در درون و اطراف شکاف اتصال به پپتید مولکول‌های MHC وجود دارند، پلی‌مورفیک هستند (بدین معنی که در بین آلل‌های مختلف با هم تفاوت دارند)، آلل‌های مختلف تمایل دارند به پپتیدهای متفاوت متصل شوند. این موضوع اساس ساختاری عملکرد ژن‌های MHC به عنوان «ژن‌های پاسخ ایمنی» می‌باشد؛ تنها افرادی می‌توانند به یک پپتید خاص پاسخ دهند که دارای مولکول‌های MHC باشند که قادر به اتصال به آن پپتید بوده و آن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند.

پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T، هم پپتید آنتی‌ژنی و هم مولکول‌های MHC را شناسایی می‌کنند. پپتید مسئول ویژگی دقیق در شناسایی آنتی‌ژن و واحدهای MHC محدودیت MHC به سلول T را موجب می‌شوند. یک قسمت از پپتیدهای اتصالی از منطقه باز فوقانی شکاف مولکول MHC بیرون زده می‌شوند و زنجیره‌های جانبی اسیدهای آمینه این قسمت از پپتید توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T اختصاصی شناسایی می‌شوند. همان پذیرنده‌های سلول T، با واحدهای پلی‌مورفیک مارپیچ آلفای خود مولکول MHC، نیز واکنش می‌دهند (به شکل ۱-۶ نگاه کنید). قابل پیش‌بینی است که تغییرات به وجود آمده در پپتید آنتی‌ژنی و شکاف اتصال به پپتید مولکول MHC، عرضه آن پپتید و شناسایی آن را توسط سلول‌های T تغییر می‌دهد.

به دلیل اینکه مولکول‌های MHC تنها به پپتیدهای خطی متصل می‌شوند، اما آنتی‌ژن‌های میکروبی و سایر آنتی‌ژن‌های پروتئینی در اشکال مختلف چین خورده مولکول‌های بزرگی هستند، باید مکانیسمی برای تبدیل این

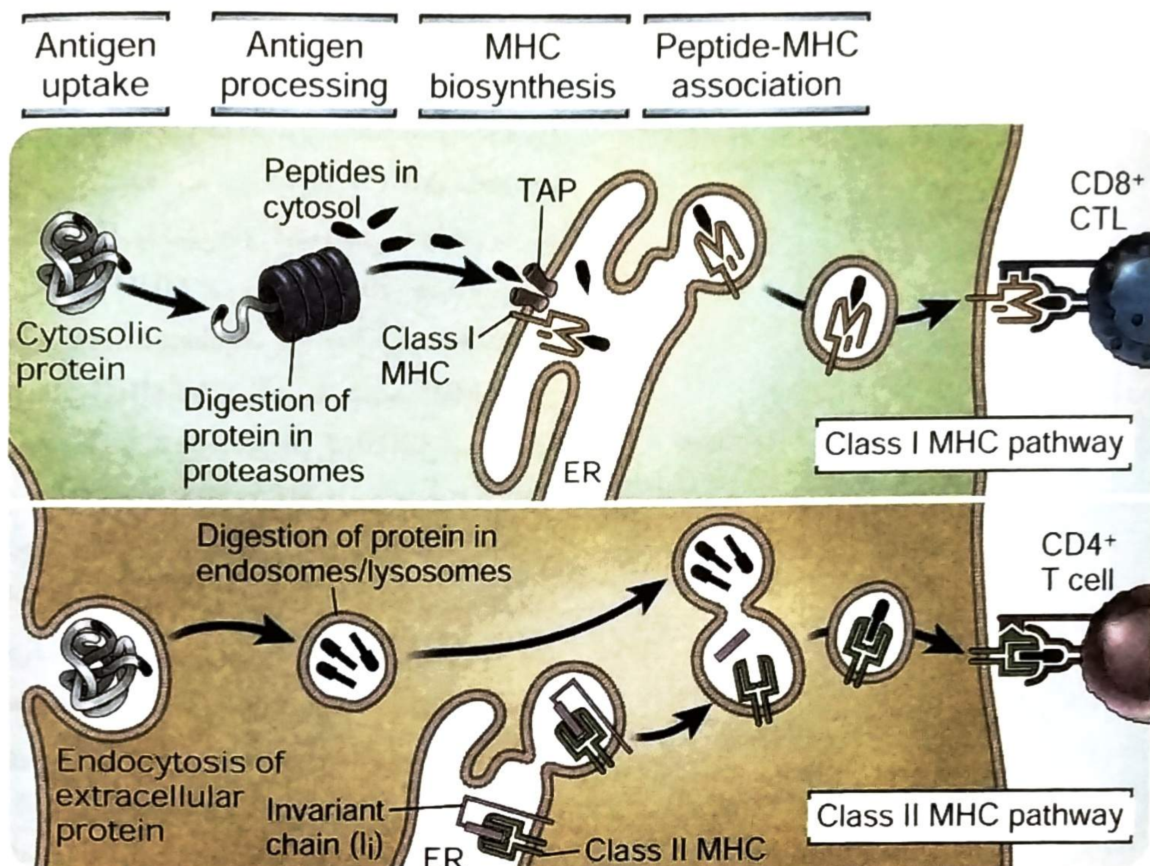


شکل ۱۲-۶. اتصال پپتید به مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی. A. نماهای بالایی ساختمان کریستالی مولکول‌های MHC نشان می‌دهند که چگونه پپتیدها در کف شکاف قرار می‌گیرند. مولکول کلاس I نشان داده شده HLA-A2 و مولکول کلاس II نشان داده شده HLA-DR1 می‌باشد. شکاف مولکول کلاس I بسته می‌باشد، در حالی که شکاف مولکول کلاس II باز است. به همین علت مولکول‌های کلاس II نسبت به مولکول‌های کلاس I پپتیدهای بلندتری را در خود جای می‌دهند. **B.** نمای جانبی برشی از پپتید متصل شده به مولکول MHC کلاس II نشان می‌دهد که چگونه واحدهای قلاب‌شونده، پپتید را در فرورفتگی‌های شکاف مولکول MHC نگه می‌دارند.
HLA: Human leukocyte antigen

پروتئین‌ها به پپتیدهایی که قادرند به مولکول‌های MHC متصل شوند وجود داشته باشد. این مکانیسم **پردازش آنتی‌ژن (antigen processing)** نامیده می‌شود و در ادامه فصل بحث خواهد شد.

پردازش آنتی‌ژن‌های پروتئینی

مسیرهای پردازش آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشتق



شکل ۱۳-۶. مسیرهای پردازش آنتی‌ژن و عرضه آن. در مسیر MHC کلاس I (قسمت بالا) آنتی‌ژن‌های پروتئینی در سیتوزول به وسیله پروتئازوم‌ها پردازش می‌شوند و پپتیدها به درون شبکه اندوپلاسمیک (ER) منتقل شده و در آنجا به مولکول‌های MHC کلاس I اتصال می‌یابند. در مسیر MHC کلاس II (قسمت پایین) آنتی‌ژن‌های پروتئینی که در لیزوزوم تجزیه شده‌اند به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند. جزئیات این مسیرهای پردازش در شکل ۱۴-۶ و ۱۵-۶ نشان داده شده است.

CTL: cytotoxic T lymphocytes, ER: endoplasmic reticulum, TAP: transpotte-associated with antigen processing.

از فضاهای خارج سلولی یا سیتوزول را به پپتیدهایی تبدیل می‌نمایند و این پپتیدها را همراه با مولکول‌های MHC برای عرضه به لنفوسیت‌های T بارز می‌کنند (شکل ۱۳-۶). مکانیسم‌های پردازش آنتی‌ژن طوری تکامل یافته‌اند که پپتیدهایی را با خصوصیات ساختاری مورد نیاز برای همراهی با مولکول‌های MHC تولید کنند و این پپتیدها را در همان جایگاه سلولی قرار دهند که مولکول‌های MHC تازه سنتز شده با شکاف اتصال به پپتید در دسترس، قرار دارند. اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC قبل از بروز آنها در سطح سلول اتفاق می‌افتد و یک جزء ضروری بیوسنتز و به هم پیوستن اجزای مولکول‌های MHC است. در واقع همان طور که قبلاً گفته شد، همراهی پپتید برای به هم پیوستن اجزاء و بروز سطحی مولکول‌های MHC کلاس I و II پایدار ضروری است.

پروتئین‌هایی که در سیتوزول وجود دارند به وسیلهٔ پروتئازوم شکسته می‌شوند تا پپتیدهایی تولید شوند که توسط مولکول‌های MHC کلاس I عرضه شوند، در حالی که پروتئین‌هایی که از محیط خارج سلولی به داخل وزیکول‌های APCها وارد شده‌اند درون لیزوزوم‌ها (یا اندوزوم انتهایی - late -) شکسته می‌شوند تا پپتیدهایی تولید شوند که توسط مولکول‌های MHC کلاس II عرضه شوند (شکل ۱۳-۶ و جدول ۴-۶). در فرآیند عرضه متقاطع که پیش از این شرح داده شد، آنتی‌ژن‌ها به دورن وزیکول‌ها فرو برده شده و سپس به درون سیتوزول منتقل می‌شوند که در آنجا برای ارائه توسط ملکول‌های MHC کلاس I پردازش می‌شوند. بنابراین، محل

تجزیه پروتئین (proteolysis) عامل مهمی است که تعیین می‌کند پپتیدهای تولید شده به کدام مولکول MHC، کلاس I یا کلاس II، متصل خواهند شد. همان‌طور که پیش از این بحث شد، عملکرد CTLهای $CD8^+$ کشتن سلول‌های تولید کننده آنتی‌ژن‌های بیگانه در سیتوزول، و عملکرد سلول‌های $T\ CD4^+$ فعال کردن ماکروفاژها و سلول‌های B می‌باشد که میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی را بلعیده‌اند. مسیرهای پردازش آنتی‌ژن در تعیین نوع سلول‌های T که انواع میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی را شناسایی می‌کنند و به آنها پاسخ می‌دهند نقش مهمی دارد. ما ابتدا این دو مسیر پردازش آنتی‌ژن را شرح داده و سپس به اهمیت عملکردی آنها خواهیم پرداخت.

مسیر MHC کلاس I برای پردازش و عرضه پروتئین‌های سیتوزولی

توالی وقایع عرضه آنتی‌ژن توسط مولکول‌های MHC کلاس I در شکل ۱۴-۶ نشان داده شده است، و مراحل جداگانه آن بعداً توضیح داده می‌شود.

منابع آنتی‌ژن‌های پروتئینی تجزیه شده در پروتئازوم

پروتئین‌های میکروبی موجود در سیتوزول که متحمل تخریب پروتئازومی قرار می‌گیرند، از میکروب‌هایی مشتق می‌شوند که یا آنتی‌ژن‌هایی در سیتوزول سلول‌ها تولید می‌کنند یا آنتی‌ژن‌های آنها به سیتوزول منتقل می‌شوند. همین اصول نیز در رابطه با آنتی‌ژن‌های توموری صدق می‌کند. این آنتی‌ژن‌های سیتوزولی از تعدادی از منابع منشأ می‌گیرند.

- تمام ویروس‌ها در سلول‌های آلوده همانندسازی کرده و بقا می‌یابند و بنابراین پروتئین‌هایی را در سیتوپلاسم سلول آلوده تولید می‌کنند. اینها رایج‌ترین نوع پروتئین‌های میکروبی هستند که توسط پروتئازوم پردازش شده و به مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند. سپس کمپلکس MHC- پپتید توسط CTLهای تمایز یافته و عملکردی شناخته شده و سلول‌های آلوده کشته می‌شوند.
- برخی از باکتری‌ها به درون فاگوزوم‌ها فرو برده می‌شوند اما قادرند به غشاهای فاگوزومی آسیب زده و منافذی را ایجاد کنند که از طریق آنها میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های آنها وارد سیتوزول شوند. برای مثال، سویه‌های بیماریزای *لیستریا مونوسایتوژنز* پروتئینی به نام لیستریولیزین تولید می‌کنند که باکتری‌ها را قادر به فرار از وزیکول‌ها به سیتوزول می‌نماید (این فرار، مکانیسمی است که در باکتری به منظور مقاومت در مقابل کشته‌شدن توسط مکانیسم‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها که اغلب در فاگولیزوزم‌ها تجمع دارند، تکامل یافته است). زمانی که آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیتوز شده در سیتوزول قرار دارند، مانند سایر آنتی‌ژن‌های سیتوزولی در پروتئازوم پردازش می‌شوند.
- برخی از باکتری‌ها دارای سیستم ترشحی تیپ III هستند که از طریق آن پروتئین‌های باکتریایی را به درون سیتوزول وارد می‌کنند. آنتی‌ژن‌های متعددی از جمله یرسینیا پستیس، سالمونلا تیفی، شیگلا دیسنتری، ویبریوکلرا و گونه‌های کلامیدیا پروتئین‌های پیام‌رسانی را به منظور دستکاری عملکرد میزبان و مصونیت به نفع پاتوژن به درون سیتوزول میزبان تزریق می‌کنند. این روند مکانیسم اصلی بیماری‌زایی (virulance) باکتریایی است.
- در تومورها محصولات ژن‌های جهش یافته آنتی‌ژن‌هایی را در سیتوزول سلول توموری تولید می‌کنند. همانند سلول‌های آلوده به ویروس، عرضه این آنتی‌ژن‌های توموری توسط ملکول‌های MHC کلاس I CTLهای تمایز یافته را قادر می‌سازد تا سلول توموری را بکشند.
- آغاز پاسخ‌های ایمنی بر علیه ویروس‌ها و تومورها نیازمند به دام‌انداختن آنتی‌ژن توسط DCها و انتقال DCهای حامل آنتی‌ژن به اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌باشد که در این اندام‌ها آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر عرضه می‌شوند. با این حال بیشتر ویروس‌ها سلول‌های دیگری را غیر از DCها آلوده می‌کنند و آنتی‌ژن‌های توموری در سلول‌های توموری تولید می‌شوند نه در DCها. فرآیندی که از طریق آن آنتی‌ژن‌های سلول‌های دیگر (سلول‌های آلوده به ویروس یا توموری) توسط DCها عرضه می‌شون، که

جدول ۴-۶. مقایسه ویژگی‌های پردازش و عرضه آنتی‌ژن در مسیرهای کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) کلاس I و کلاس II

ویژگی	مسیر MHC کلاس II	مسیر MHC کلاس I
ترکیب کمپلکس پایدار پپتید - MHC	زنجیره‌های پلی‌مورفیک α و β پپتید peptide α β	زنجیرهٔ پلی‌مورفیک α β_2 - میکروگلبولین، پپتید peptide α β2-microglobulin
انواع APCها	سلول‌های دندریتیک، فاگوسیتهای تک‌هسته‌ای، لنفوسیتهای B؛ سلولهای اندوتلیال، اپی‌تلیوم تیموس	تمام سلول‌های هسته‌دار
سلول‌های T پاسخ‌دهنده	سلول‌های T $CD4^+$	سلول‌های T $CD8^+$
محل تخریب آنتی‌ژن	اندوزوم نهایی و لیزوزوم‌ها	پروتئازوم
منبع آنتی‌ژنهای پروتئینی	پروتئینهای اندوزومی/ لیزوزومی (به طور عمده از محیط خارج سلولی به درون سلول فرو برده شده‌اند)	پروتئینهای سیتوزولی (به طور عمده در درون سلول ساخته می‌شوند؛ ممکن است از فاگوزوم‌ها وارد سیتوزول شوند)؛ همچنین پروتئین‌های هسته‌ای و غشایی
آنزیم‌های مسئول در تجزیه پروتئین	پروتئازهای اندوزومی و لیزوزومی (نظیر کاتپسین‌ها)	زیرواحدهای β_1 β_2 و β_5 پروتئازوم‌ها
ناحیهٔ اتصال پپتید به MHC	اندوزوم نهایی/ لیزوزوم‌ها	شبکهٔ اندوپلاسمیک
مولکول‌های درگیر در انتقال پپتیدها و اتصال آنها به مولکول‌های MHC	زنجیرهٔ ثابت، DM	TAP، تاپاسین

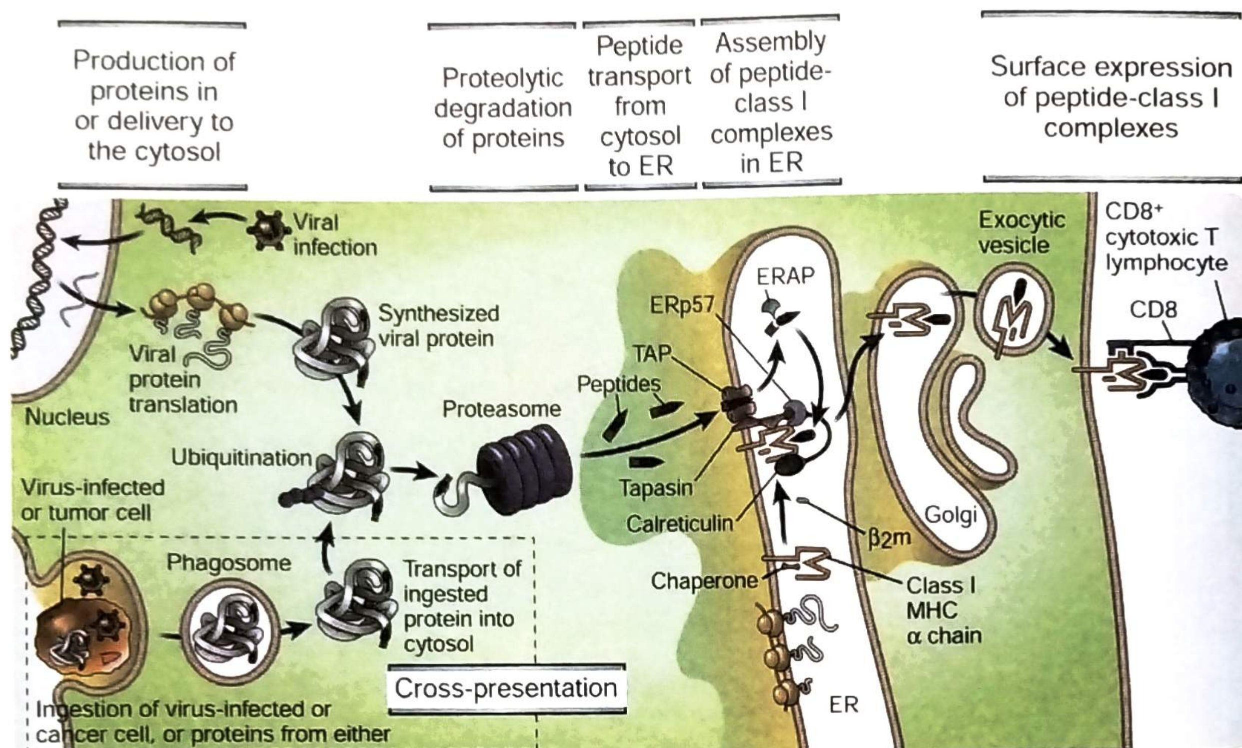
APC: سلول ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن؛ CIIV: وزیکول کلاس دو؛ ER: شبکه آندوپلاسمیک؛ MHC: مجموعهٔ اصلی سازگاری بافتی اصلی؛ MIIC: محفظه MHC کلاس دو؛ TAP: انتقال‌دهندهٔ همراه با پردازش آنتی‌ژن.

عرضه متقاطع (یا حساس‌سازی متقاطع [cross-priming]) نامیده می‌شود و نشان می‌دهد یک نوع سلول (سلول DC) می‌تواند آنتی‌ژن‌هایی از سلول‌های دیگر (سلول آلوده به ویروس یا تومور) را عرضه کند و سلول‌های T اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها را حساس یا فعال کند. در این فرآیند، DCهای معمولی نوع ۱ (cDC1) تخصص یافته و سایر APCها سلول‌های آلوده یا توموری یا آنتی‌ژن‌های آنها را به درون وزیکول‌هایی به دام می‌اندازند. وزیکول‌های با شبکه اندوپلاسمی (ER) ادغام می‌شوند و به وسیله مکانیسم‌هایی که هنوز ناشناخته هستند، پروتئین‌ها از وزیکول‌ها به درون سیتوزول منتقل می‌شوند.

علاوه بر این آنتی‌ژن‌های میکروبی، پروتئین‌های تولید شده در شبکه اندوپلاسمی که به طور نامناسب تا می‌خورند و یا به درستی در این قسمت بهم‌پیوسته نمی‌شوند، به بیرون از شبکه اندوپلاسمی منتقل شده و در پروتئازوم تجزیه می‌شوند. برخی از پروتئین‌های هسته‌ای نیز در پروتئازوم‌ها تجزیه می‌شوند. این نوع از پروتئین‌ها اغلب در سلول‌های آسیب دیده و تومورها یافت می‌شوند و ممکن است در پاسخ‌های سلول T علیه این سلول‌ها شرکت نمایند.

هضم پروتئین‌ها در پروتئازوم

تخریب پروتئین‌های سیتوزولی در پروتئازوم منجر به تولید پپتیدهایی می‌شود که قادر هستند به مولکول‌های



شکل ۱۴-۶. مسیر MHC کلاس I عرضه آنتی‌ژن. مراحل پردازش پروتئین‌های سیتوزولی در متن توضیح داده شده است. پروتئین‌ها ممکن است در داخل سیتوزول سلول آلوده (یا سلول توموری، نشان داده نشده) تولید شوند. سایر پروتئین‌هایی که به درون وزیکول‌ها فرو برده شده‌اند می‌توانند به درون سیتوزول منتقل شده و همانند پروتئین‌های سیتوزولی پردازش شوند، که تحت عنوان عرضه متقاطع شناخته می‌شود. ERAP: پپتیداز همراه رتیکولوم اندوپلاسمیک؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ β_2m: بتا - دو میکروگلبولین؛ TAP: انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن؛ Ub: یوبی‌کوئیتین.

MHC کلاس I متصل شوند. پروتئازوم یک کمپلکس آنزیمی چندپروتئینی بزرگ با فعالیت پروتئولیتیک بسیار وسیع است که در سیتوپلاسم و هسته بیشتر سلول‌ها یافت می‌شود. پروتئازوم به شکل استوانه‌ای متشکل از دو حلقه فشرده داخلی β و دو حلقهٔ خارجی α است که هر حلقه از ۷ زیر واحد همراه با یک ساختار کلاه مانند در انتهای هر کدام از سیلندرها (استوانه) تشکیل شده است. پروتئین‌های حلقهٔ α خارجی ساختاری بوده و فعالیت پروتئولیتیک ندارند، در حلقه‌های β داخلی، سه تا از ۷ زیرواحد (β_1، β_2 و β_5) محل‌های کاتالیتیک پروتئولیز هستند.

پروتئازوم‌ها با تجزیه بسیاری از پروتئین‌های آسیب دیده یا بد تاخورده نوعی عمل مراقبت (house keeping) اصلی را در سلول انجام می‌دهد. معمولاً سنتز پروتئین با سرعت بالایی انجام می‌شود، در هر ثانیه حدود ۶ تا ۸ اسید آمینه به زنجیره‌های پلی‌پپتیدی در حال ساخت اضافه می‌شود. این فرآیند مستعد اشتباه است و تخمین زده می‌شود که حدود ۲۰ درصد پروتئین‌های تازه تولید شده بد تاخورده هستند. این پلی‌پپتیدهای تازه سنتز شده اما ناقص، همچنین پروتئین‌های آسیب دیده به وسیله استرس، اهداف تجزیه پروتئازومی توسط اتصال کووالان چندین کپی از پلی‌پپتیدهای کوچک به نام یوبی‌کوئیتین (ubiquitin) هستند. پروتئین‌های دارای چهار یا تعداد بیشتری زنجیره‌های یوبی‌کوئیتین، توسط کلاهک پروتئازومی (proteasomal cap) شناسایی می‌شوند، تا خوردگی آنها باز شده و یوبی‌کوئیتین جدا می‌گردد و پروتئین‌ها "به ردیف" از بین پروتئازوم عبور کرده و به پپتیدها تجزیه می‌شوند. پروتئازوم ویژگی وسیعی برای سوبستراها دارد و می‌تواند طیف وسیعی از پپتیدها را از پروتئین‌های سیتوزولی ایجاد نماید (اما اغلب پروتئین‌ها را کاملاً به یک اسید آمینه تبدیل نمی‌کند).

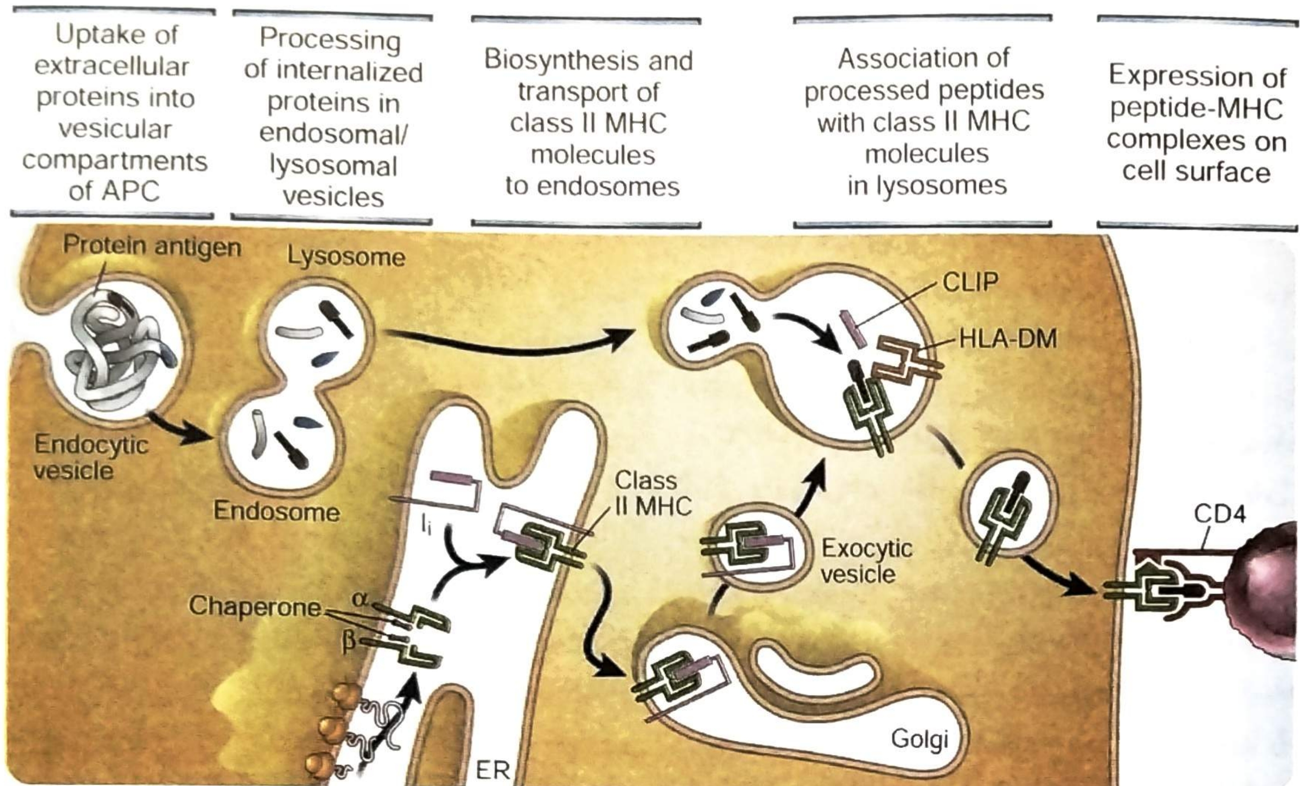
ساختار پروتئازوم‌ها بر روی پپتیدهایی که تولید می‌شوند تأثیر می‌گذارد. پروتئازوم‌ها اندامک‌هایی هستند که عملکرد سلولی آنها به منظور عرضه آنتی‌ژن سازگار شده است. دو نوع پروتئازوم با اعمال تخصصی در سیستم ایمنی وجود دارند. ایمونوپروتئازوم‌ها (Immunoproteasomes) در سلول‌های ایمنی مانند DCها و سایر APCها حضور دارد. این پروتئازوم‌ها دارای ۳ زیرواحد کاتالیتیک منحصر به فرد به نام‌های $\beta 1i$، $\beta 2i$ و $\beta 5i$ در حلقه β هستند. تولید این زیرواحدها باعث تغییر در ویژگی پروتئازوم برای سوبستراها می‌شود، به طوری که پپتیدهای تولید شده در انتهای کربوکسیل خود دارای اسیدهای آمینه آب‌گریز مانند لوسین، والین، ایزولوسین و متیونین یا بنیان‌های بازی مانند لیزین و آرژینین می‌شوند. این نوع از انتهاهای کربوکسیل در پپتیدهایی معمول می‌باشد که با میل اتصالی بالا به مولکول‌های کلاس I متصل می‌شوند. بنابراین، ایمونوپروتئازوم‌ها نقش مهمی را در تولید پپتیدهایی از پروتئین‌های بیگانه دارند که منجر به تحریک سلول‌های $T\ CD8^+$ می‌شوند. نوع دوم پروتئازوم به دلیل اینکه در سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی وجود دارد، تیموپروتئازوم (thymoproteasome) نامیده می‌شود. این پروتئازوم از یک زیرواحد منحصر به فرد به نام $\beta 5t$ تشکیل شده است که توانایی تولید پپتیدهایی را فراهم می‌کند که به طور ضعیفی به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. همان‌طور که در فصل ۸ خواهیم دید، این پپتیدها در تیموس از پروتئین‌های خودی مشتق می‌شوند و شناسایی آنها با میل اتصالی پایین برای روند گزینش مثبت دارای اهمیت است چرا که منجر به حفظ سلول‌های T در حال بلوغی می‌شود که به طور قوی آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی می‌کنند. در فقدان واحد $\beta 5t$ (مثلاً در موش‌هایی که ژن آن حذف شده است)، سلول‌های $T\ CD8^+$ نمی‌توانند بالغ شوند. به طور قابل پیش‌بینی، سلول‌های $T\ CD4^+$ تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند، چرا که همان‌طور که بعداً شرح داده خواهد شد، پپتیدهایی که توسط سلول‌های $T\ CD4^+$ شناسایی می‌شوند، در پروتئازوم تولید نمی‌شوند.

انتقال پپتیدها از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمیک (ER)

پپتیدهای تولید شده توسط پروتئازوم در سیتوزول به وسیلهٔ یک انتقال دهنده اختصاصی به ER منتقل می‌شوند که در آنجا مولکول‌های MHC کلاس I تازه سنتز شده جهت اتصال در دسترس پپتیدها قرار دارند. این انتقال توسط یک پروتئین دایمر قرار گرفته در غشاء ER به نام **انتقال دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن (Transporter associated with antigen processing, TAP)** انجام می‌شود که یک عضو از پروتئین‌های خانوادهٔ ترانسپورتر ABC است که توسط انتقال وابسته به آدنوزین تری‌فسفات (ATP)، ترکیبات با وزن مولکولی پائین را از بین غشاء سلولی عبور می‌دهد. گرچه هترودایمر TAP ویژگی وسیعی دارد اما به طور مطلوب، پپتیدهای به طول ۸ تا ۱۶ اسید آمینه با انتهای کربوکسی بازی یا هیدروفوبیک را انتقال می‌دهد. همانطور که قبلاً گفته شده اینها ویژگی‌های پپتیدهایی هستند که در پروتئازوم تولید می‌شوند و قادر هستند به مولکول‌های MHC کلاس I متصل شوند.

بهم پیوستن کمپلکس‌های MHC کلاس I و پپتید در شبکه اندوپلاسمیک

پپتیدهایی که به ER منتقل می‌شوند، به مولکول‌های تازه سنتز شده MHC کلاس I چسبیده به دایمر TAP از طریق تاپاسین متصل می‌شوند. در قسمت درونی غشاء ER، پروتئین TAP به پروتئینی به نام تاپاسین (tapasin) متصل است، که آن نیز دارای میل ترکیبی برای مولکول‌های MHC کلاس I خالی تازه سنتز شده است. تاپاسین بخشی از کمپلکس بارگذاری کننده پپتید (peptide loading) است. پروتئین‌های دیگر این کمپلکس شامل یک تیول اکسیدوردوکتاز به نام ERP57 که پیوندهای دی‌سولفید را در پروتئین‌ها شکسته و دوباره می‌سازد و همچنین یک چاپرون لمینال ER به نام کالرتیکولین (Calreticulin) می‌باشد. در این کمپلکس، تاپاسین یک هترودایمر پایدار با پیوند دی‌سولفید با ERP57 تشکیل داده و انتقال دهنده TAP را در مجاورت ملکول‌های MHC کلاس I می‌آورد که منتظر رسیدن پپتیدهاست. سنتز و به هم پیوستن اجزای مولکول‌های کلاس I، یک روند چند مرحله‌ای است که اتصال پپتید در آن نقش کلیدی دارد. زنجیره‌های α و β دو میکروگلبولین کلاس I در ER سنتز می‌شوند. تاخوردگی



شکل ۱۵-۶. مسیر MHC کلاس II عرضه آنتی‌ژن. مراحل پردازش آنتی‌ژن‌های خارج سلولی در متن توضیح داده شده است. CLIP: پپتید زنجیره ثابت همراه کلاس II؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ I_i: زنجیره ثابت؛ HLA: آنتی‌ژن لکوسیتی انسان.

مناسب زنجیره‌های α تازه سنتز شده (nasccnt) به وسیلهٔ پروتئین‌های نگهبان (chaperone) مختلف همچون چپرون غشایی کالنکسین انجام می‌شود. در ER، دایمرهای کلاس I «خالی» (empty) تازه سنتز شده به کمپلکس بارگذاری کننده پپتید متصل باقی می‌مانند. پپتیدهایی که از طریق TAP وارد ER می‌شوند و پپتیدهای تولید شده در ER، مانند پپتیدهای سیگنال از پروتئین‌های غشایی یا ترشحی، اغلب توسط آمینوپپتیداز موجود در ER (ERAP) به اندازهٔ مناسب جهت اتصال به MHC تبدیل می‌شوند. سپس پپتید قادر خواهد بود به شکاف مولکول MHC کلاس I کنار خود متصل شود. کمپلکس بارگذاری کننده پپتید نه تنها پپتیدها را به مولکول‌های تازه سنتز شده MHC کلاس I تحویل می‌دهد، بلکه ترجیحاً پپتیدهایی را که با بیشترین میل اتصالی به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند را نسبت به پپتیدهای متصل شونده با میل اتصالی پایین انتخاب می‌کند. زمانی که مولکول‌های MHC کلاس I با پپتیدها بارگیری می‌شوند دیگر تمایلی به تاپاسین ندارند. بنابراین مولکول‌های MHC کلاس I بارگیری شده با پپتید از تاپاسین جدا شده و قادر هستند که از ER خارج شده و به سطح سلول منتقل گردند. در غیاب پپتیدهای متصل شده بسیاری از دایمرهای زنجیره α - بتا دو میکروگلبولین تازه ساخته شده ناپایدار بوده و نمی‌توانند به صورت مؤثر از ER به کمپلکس گلژی منتقل شوند. این کمپلکس‌های MHC کلاس I خالی بد تاخورده به سیتوزول منتقل شده و با هضم پروتئازومی حذف می‌گردند. این فرآیند تحت عنوان تجزیه به واسطهٔ ER نامیده می‌شود، البته تجزیه واقعی در پروتئازوم‌ها در سیتوزول صورت می‌گیرد.

پپتیدهای منتقل شده به درون ER به دو دلیل ترجیحاً به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند ولی نه کلاس II. اول، مولکول‌های کلاس I تازه سنتز شده به قسمت لومینال کمپلکس بارگذاری کننده پپتید متصل شده و به سرعت به پپتیدهایی که توسط TAP به داخل ER

منتقل می‌شوند متصل می‌گردند. دوم، همانطور که بعداً بحث می‌شود، شکاف‌های اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II تازه ساخته شده به وسیلهٔ پروتئینی به نام زنجیره ثابت (Invariant chain) مسدود شده‌اند.

بروز سطحی کمپلکس‌های پپتید - MHC کلاس I

مولکول‌های MHC کلاس I متصل به پپتیدها از لحاظ ساختاری پایدار می‌باشند و در سطح سلول بروز می‌کنند. کمپلکس‌های پپتید - MHC کلاس I پایدار که در ER تولید شده‌اند، به وسیله چاپرون‌ها هدایت می‌شوند تا از درون کمپلکس گلژی حرکت کرده و به وسیلهٔ وزیکول‌های برون‌بر (exocytic) به سطح سلول انتقال داده شوند. زمانی که کمپلکس‌های پپتید - کلاس I در سطح سلول بروز کردند، ممکن است به وسیلهٔ سلول‌های $T CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن پپتیدی شناسایی شوند که CD8 به عنوان کمک پذیرنده نقش ضروری در اتصال به ناحیهٔ غیرپلی‌مورفیک مولکول کلاس I بازی می‌کند. ویروس‌ها و تومورهای متعددی با بکاربردن مکانیسم‌های مختلف با بهم پیوستن MHC کلاس I و حمل پپتید توسط آن مداخله می‌نمایند که تأییدی بر اهمیت این مسیر در ایمنی ضدویروسی و ضد توموری می‌باشد (فصل‌های ۱۶ و ۱۸ را ببینید).

مسیر MHC کلاس II برای عرضه پروتئین‌های تجزیه شده در وزیکول‌های اسیدی

تولید پپتیدهای متصل به MHC کلاس II از آنتی‌ژن‌های اندوسیتوز شده شامل هضم پروتئولیتیک پروتئین‌های وارد شده به اندوزوم‌های انتهایی (late) و لیزوزوم‌ها و اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC کلاس II در این ساختارهای وزیکولی اسیدی است. توالی این وقایع در شکل ۱۵-۶ نشان داده شده است و مراحل مجزا بعداً شرح داده می‌شود.

فروبردن آنتی‌ژن‌های پروتئینی به درون وزیکول‌ها

اکثر پپتیدهای همراه با MHC کلاس II از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشتق می‌شوند که به درون اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌های APCها فرو برده شده و هضم شده‌اند. پروتئین‌هایی که به درون وزیکول‌ها فرو برده شده‌اند اغلب شامل پروتئین‌های خارج سلولی برداشت شده با اندوسیتوز، پینوسیتوز، یا فاگوسیتوز می‌باشند، اما همچنین شامل پروتئین‌های سطحی سلول که اندوسیتوز شده و تجزیه شده‌اند و پروتئین‌های داخل سلولی که ممکن است با غشاء پوشیده شده باشند، وزیکولی یا سیتوزولی، نیز باشند که این پروتئین‌ها به طور معمول در طول فرآیند اتوفاژی در اتوفاگوزوم‌ها وارد می‌شوند.

APCهای مختلف می‌توانند به طرق مختلف و با کارایی و ویژگی‌های متفاوت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شوند.

- سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها دارای پذیرنده‌های سطحی مختلفی، مانند لکتین‌ها هستند، که ساختمانهای مشترک بین بسیاری از میکروبها را شناسایی می‌کنند (به فصل ۴ مراجعه کنید). این APCها از پذیرنده‌ها استفاده کرده و به طور مؤثری به میکروبها متصل شده و آنها را به درون خود فرو می‌برند.
- ماکروفاژها نیز پذیرنده برای نواحی Fc آنتی‌بادی‌ها و پروتئین C3b کمپلمان عرضه می‌کنند که به آنتی‌ژن‌هایی که توسط آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های کمپلمان اپسونیزه شده‌اند متصل شده و درون‌بری آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند.
- نمونهٔ دیگر از پذیرنده‌های اختصاصی بر روی APCها، ایمونوگلبولین سطحی بر روی سلول‌های B است که به علت میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌ها، به طور مؤثری پروتئین‌هایی را که در غلظت‌های بسیار کم در مایعات خارج سلولی وجود دارند، به درون خود فرو می‌برند (به فصل ۱۲ مراجعه کنید).

پس از اینکه آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده به داخل فرو برده شدند، در وزیکول‌های داخل سلولی متصل به غشاء به نام اندوزوم (endosome) مستقر می‌گردند. مسیر اندوزومی حمل پروتئین داخل سلولی به لیزوزوم می‌پیوندد، که وزیکولی متراکم‌تر و متصل به غشاء و حاوی آنزیم می‌باشد. میکروب‌های ذره‌ای به درون وزیکول‌هایی موسوم به فاگوزوم (phagosome) فرو برده می‌شوند که با لیزوزوم

ادغـــام شـــده و وزیکـــول‌هایی بـــه نـــام فـــاگـــولیزوزوم (phagolysosome) یا لیزوزوم ثانویه را ایجاد می‌کنند. برخی از میکروب‌ها مانند مایکوباکتریوم و *لیشمانیا* مـی‌تـوانـند در درون فاگوزوم و یا اندوزوم باقی مانده و حتی تکثیر پیدا کنند و به این ترتیب یک منبع مداوم از آنتی‌ژن‌ها در ساختارهای وزیکولی ایجاد می‌نمایند.

پروتئین‌های دیگری علاوه بر آنهایی که از محیط خارج سلولی بلع شده‌اند می‌توانند وارد مسیر MHC کلاس II شوند.

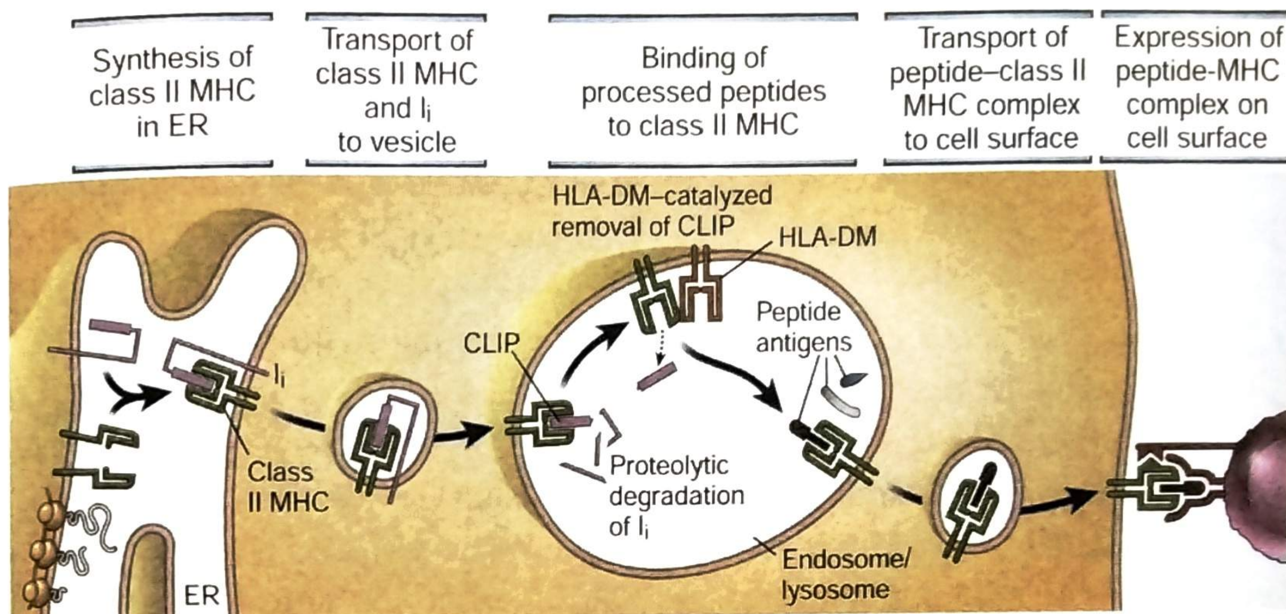
- برخی از پروتئین‌های ترشحی نیز ممکن است وارد وزیکول‌های مشابه MHC کلاس II شوند و به جای ترشح، پردازش گردند.
- پروتئین‌های سیتوپلاسمی و غشایی ممکن است به وسیلهٔ مولکول‌های MHC کلاس II پردازش و عرضه شوند. در برخی از موارد، این روند ناشی از هضم آنزیمی محتویات سیتوپلاسمی به نام خودخواری **(autophagy)** می‌باشد. در این مسیر پروتئین‌های سیتوپلاسمی در درون وزیکول‌های متصل به غشاء به نام اتوفاگوزوم (autophagosome) محصور می‌شوند، که این وزیکول‌ها با لیزوزم آمیخته شده و سبب تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های سیتوپلاسمی می‌گردند. پپتیدهای تولید شده در این مسیر همانند پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های بلعیده شده و هضم شده به سمت ساختمان وزیکولی حرکت می‌کنند. اتوفاژی اصولاً مکانیسمی برای هضم پروتئین‌های سلولی و بازیافت محصولات آنها به عنوان منبع غذایی در زمان استرس است. همچنین در نابودکردن میکرب‌های داخل سلولی که در وزیکول‌ها محصور شده و به لیزوزوم‌ها منتقل شده‌اند مشارکت می‌نماید.
- برخی از پپتیدهای همراه MHC کلاس II از پروتئین‌های غشایی مشتق شده‌اند که ممکن است به داخل مسیر پروتئین‌های خارج سلولی اندوسیتوز شده وارد شده و بازیافت شده باشند. بنابراین حتی ویروس‌هایی که در داخل سیتوپلاسم سلول‌های آلوده تکثیر می‌شوند می‌توانند پروتئین‌هایی تولید کنند که به پپتیدهایی تجزیه می‌شوند که وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس II می‌گردند. این فرآیند ممکن است مکانیسمی برای فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ اختصاصی آنتی‌ژن ویروس باشد.

هضم پروتئولیتیک آنتی‌ژن‌ها در وزیکول‌های اسیدی

پروتئین‌های بلعیده شده در اندوزوم‌های انتهایی و لیزوزوم‌ها از طریق آنزیماتیک تجزیه شده و پپتیدهایی تولید می‌کنند که قادرند به شکافهای اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II متصل شوند. تجزیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی در وزیکول‌ها با واسطهٔ پروتئازهایی می‌باشد که pH مطلوب آنها اسیدی است. فراوانترین پروتئازهای اندوزوم‌های انتهایی را کاتپسین‌ها تشکیل می‌دهند که پروتئازهای تیول و آسپارتیل با ویژگی‌های وسیع سوبسترایی می‌باشند. چندین کاتپسین نقش مهمی را در تولید پپتید برای مسیر کلاس II ایفا می‌کنند. پروتئین‌هایی که به طور نسبی شکسته یا تجزیه شده‌اند به شکاف مولکول‌های MHC کلاس II با انتهای باز متصل می‌شوند و به شیوه آنزیمی بریده می‌شوند تا به سایز نهایی برسند.

بیوسنتز و انتقال مولکول‌های MHC کلاس II به اندوزوم‌ها

مولکول‌های MHC کلاس II در ER ساخته می‌شوند و به همراه پروتئینی به نام زنجیره ثابت (invariant chain [Ii]) که شکاف اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II تازه سنتز شده را اشغال می‌کند، به اندوزوم‌ها منتقل می‌شوند (شکل ۱۶-۶). زنجیره‌های α و β مولکول‌های MHC کلاس II به طور هماهنگ در ER ساخته شده و به یکدیگر می‌پیوندند. تاخوردگی و به هم پیوستن مولکول‌های MHC کلاس II به کمک مولکول‌های نگهبان (chaperones) مقیم در ER مانند کالنکسین (calnexin) انجام می‌شود. زنجیره ثابت invariant chain (I_i) با دایمرهای MHC کلاس II در ER همراه می‌شود و مولکول‌های کلاس II تازه تشکیل شده را از بخش ترانس‌گلژی (trans-Golgi) به سمت اندوزوم‌های انتهایی و لیزوزوم‌هایی که در آنجا پروتئین‌های بلعیده شده بر اثر تجزیه پروتئولیتیک به پپتید تبدیل می‌شوند، هدایت



شکل ۱۶-۶. اعمال زنجیره‌های ثابت همراه با MHC کلاس II و HLA-DM. مولکول‌های کلاس II متصل به زنجیره ثابت یا CLIP به درون اندوزوم‌های نهایی و لیزوزوم‌ها منتقل می‌شوند جایی که Ii تخریب شده و CLIP باقیمانده توسط عملکرد DM برداشته می‌شود. سپس پپتیدهای آنتی‌ژنی تولید شده در این وزیکول‌ها قادر خواهند بود به مولکول‌های کلاس II متصل شوند. پروتئین شبه کلاس II دیگری به نام HLA-DO می‌تواند حذف کاتالیتیک CLIP را توسط DM تنظیم کند (نشان داده نشده است). CIIV: وزیکول کلاس II؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ Ii: زنجیره ثابت.

می‌کند. همچنین از حرکت ملکول‌های MHC کلاس II به سطح سلول جلوگیری می‌کند. زنجیره ثابت یک ترایمر، متشکل از سه زیرواحد ۳۰ کیلودالتونی است، هر زیر واحد به یک هترودایمر $\alpha\beta$ MHC کلاس II تازه سنتز شده، متصل می‌گردد به طوری که از جایگیری پپتید در شکاف حاصل از زنجیره‌های α و β جلوگیری می‌کند و مانع از پذیرش پپتید توسط شکاف می‌گردد. در نتیجه مولکول‌های MHC کلاس II قادر به اتصال و عرضه پپتیدهایی که در ER با آنها مواجه می‌شوند، نخواهند بود و چنین پپتیدهایی را جهت پیوستن به مولکول‌های MHC کلاس I باقی می‌گذارند (قبلاً توضیح داده شده است). مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌ها از ER به سمت گلژی منتقل می‌شوند. وزیکول‌ها که دارای کمپلکس MHC-Ii کلاس II هستند از بخش ترانس‌گلژی جوانه زده و به لیزوزوم‌ها منتقل می‌شوند. در این مسیر وزیکول‌هایی که مولکول‌های کلاس II را از ER خارج می‌کنند با وزیکول‌های اندوسیتیک حاوی آنتی‌ژن‌های فرو برده شده و پردازش شده برخورد کرده و با آنها آمیخته می‌گردند. بنابراین مولکول‌های کلاس II با پپتیدهای آنتی‌ژنی مواجه می‌شوند که توسط پروتئولیز پروتئین‌های اندوسیتوز شده در لیزوزوم‌ها ایجاد شده‌اند، و اتصال پپتید-MHC در داخل وزیکول‌ها صورت می‌گیرد.

اتصال پپتیدهای پردازش‌شده به مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌ها

در درون وزیکول‌های اندوزومی/ لیزوزومی، I_i به وسیلهٔ اثر توأم آنزیم‌های پروتئولیتیک و مولکول HLA-DM از مولکول‌های MHC کلاس II جدا می‌شود، و پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی قادر خواهند بود تا به شکاف‌های اتصال به پپتید موجود در مولکول‌های کلاس II متصل شوند (به شکل ۱۶-۶ نگاه کنید). گرچه مولکول‌های MHC کلاس II تقریباً به پروتئازهای موجود در لیزوزوم مقاوم هستند، Ii در این قسمت تجزیه می‌شود. آنزیم‌های پروتئولیتیک مشابهی که سبب به وجود آمدن پپتیدها از پروتئین‌های بلعیده شده می‌شوند، مانند کاتپسین، روی I_i نیز اثر می‌کنند و فقط یک قطعهٔ ۲۴ اسید آمینه‌ای به نام پپتید زنجیره ثابت اتصال یافته به کلاس

II (class II associated invariant chain peptide [CLIP]) را باقی می‌گذارند؛ که در شکاف اتصالی پپتید جای می‌گیرد. تجزیه آنزیمی قسمت غشاءگذر و انتهای سیتوزولی Ii مانع از اتصال مولکول‌های MHC کلاس II به غشای لیزوزومی شده و این امر باعث می‌شود تا کمپلکس‌های MHC- پپتید (و برخی از کمپلکس‌های باقی‌مانده MHCII-CLIP) از وزیکول‌های اسیدی تخریب کننده خارج شده و به سطح سلول منتقل شوند.

مولکول‌های HLA-DM گنجینه پپتیدهای عرضه شده را به شیوه‌ای ویرایش می‌کنند که پپتیدهای با میل اتصالی بالا بتوانند به مولکول‌های MHC کلاس II متصل شوند. برداشت CLIP و جایگزینی آن با یک پپتید آنتی‌ژنیک با میل ترکیبی بیشتر در لیزوزوم به وسیله مولکولی به نام **HLA-DM** (DM نیز نامیده می‌شود، یا H-2M در موش) انجام می‌گیرد که به وسیلهٔ MHC کد می‌شود و ساختاری بسیار مشابه با مولکول‌های MHC کلاس II دارد و همراه با مولکول‌های کلاس II در اندوزوم‌های خاصی یافت می‌شود. برخلاف مولکول‌های MHC کلاس II، مولکول‌های DM پلی‌مورفیک نیستند، و در سطح سلول بروز نمی‌کنند. DM به زنجیره β_2 مولکول‌های MHC کلاس II در ناحیه‌ای که این زنجیره شکاف متصل شونده به پپتید را شکل می‌دهد متصل می‌شود و پپتیدهای با اتصال ضعیف را از ناحیه شکاف جدا می‌کند. بنابراین به عنوان یک مولکول مبادله کننده پپتید (peptide exchanger) عمل می‌نماید و برداشت CLIP و اضافه‌شدن پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی با میل ترکیبی بیشتر را به مولکول‌های MHC کلاس II تسهیل می‌کند. پپتیدهایی که با میل اتصالی بالا به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند نمی‌توانند توسط DM جابجا شوند. بنابراین، حضور DM برای انتخاب پپتیدهایی که به طور قوی به مولکول‌های MHC در هر فرد متصل می‌شوند و عرضه این پپتیدها به سلول‌های T اهمیت دارد.

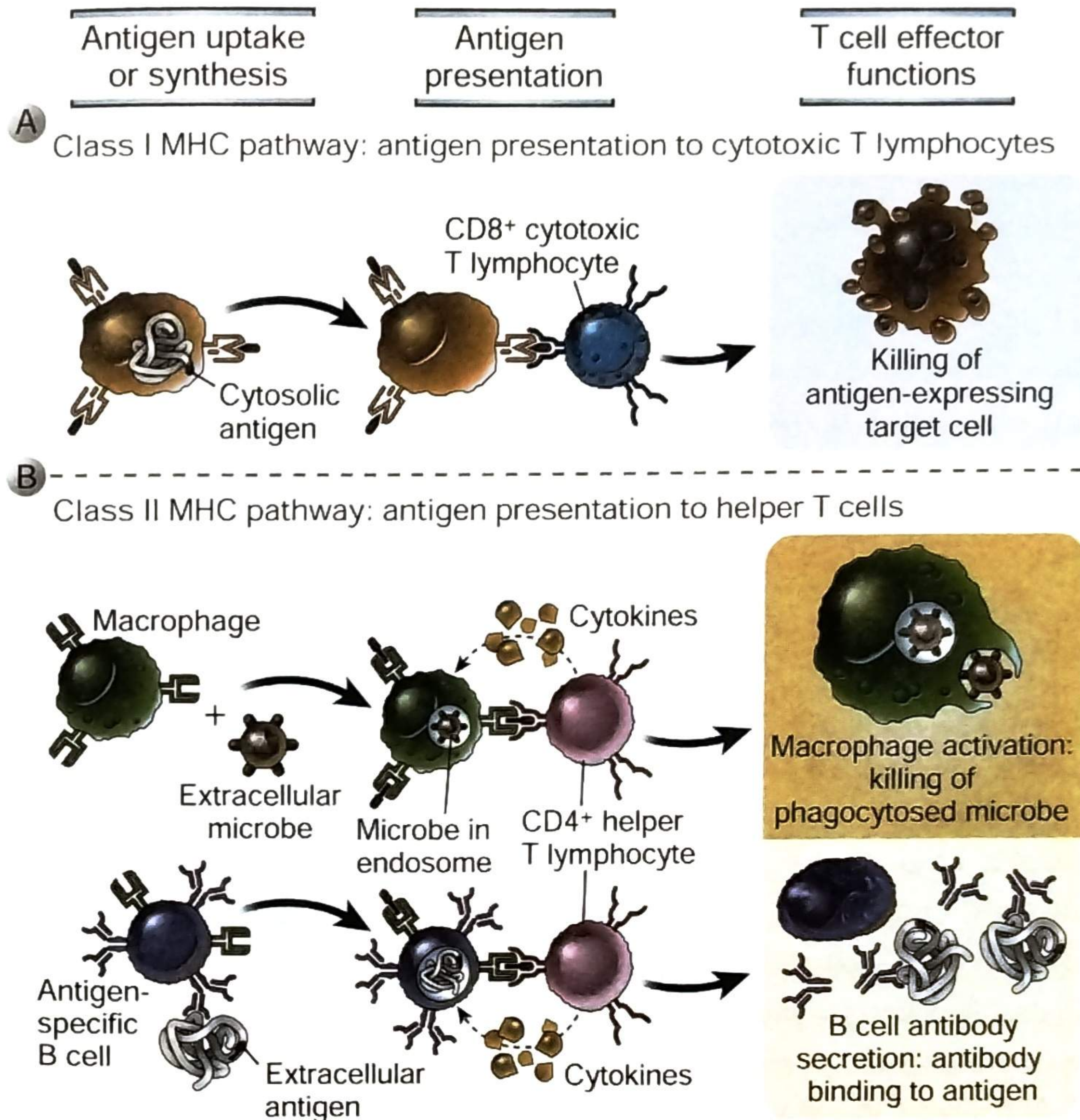
مولکول شبه MHC کلاس II دایمر دیگری به نام HLA-DO، به HLA-DM در لیزوزوم‌ها متصل می‌شود و عملکرد DM را به طور منفی تنظیم می‌کند. DM تعویض پپتید را تنها پس از آزادسازی DO انجام می‌دهد. سطح DM، اما نه DO، در پاسخ به سایتوکاین‌ها و محرک‌های دیگر تولید شده در طی عفونت‌ها افزایش می‌یابد که این امر منجر به تعویض و عرضه پپتید کارآمدتری می‌شود. HLA-DO همانند یک چاپرون برای HLA-DM عمل می‌کند.

چون قسمت‌های انتهایی شکاف اتصالی پپتید - MHC کلاس II باز هستند، پپتیدهای بزرگ می‌توانند به آنها متصل شوند و سپس به وسیلهٔ آنزیم‌های پروتئولیتیک "بریده" شوند تا به اندازه مناسب برای شناخت به وسیله سلول T برسند. در نتیجه، اندازهٔ پپتیدهای عرضه شده که متصل به مولکول‌های MHC کلاس II سطح سلول هستند معمولاً به ۱۰-۳۰ اسید آمینه محدود می‌شود که مشخصاً به وسیله مرحله برش (trimming step) ایجاد شده‌اند.

بروز کمپلکس‌های پپتید - MHC کلاس II روی سطح سلول

مولکول‌های MHC کلاس II پس از اتصال به پپتیدها پایدار شده و کمپلکس‌های پایدار پپتید - کلاس II به سطح APC حمل می‌شوند و در آنجا برای شناسایی توسط سلول‌های $CD4^+$ T عرضه می‌گردند. تصور می‌شود که انتقال کمپلکس‌های پپتید - MHC کلاس II به سطح سلول توسط ادغام زوائدوزیکوتوبولار لیزوزوم با غشاء پلاسمایی صورت می‌گیرد. در نتیجه کمپلکس‌های MHCII بارگذاری شده به سطح سلول منتقل می‌شوند. به محض این که کمپلکس‌های پپتید کلاس II روی سطح APC بارز شدند توسط سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن پپتیدی شناسایی می‌شوند و در این شناسایی کمک پذیرنده CD4 نقش اساسی در اتصال به نواحی غیر پلی‌مورف مولکول کلاس II به عهده دارد.

سطح غشایی MHC کلاس II- پپتید از طریق تعدیل تجزیه MHC کلاس II تنظیم می‌گردد. مولکول‌های MHC کلاس II به طور نرمال به وسیله سیستم یوبی‌کوئیتین - پروتئازوم بازیافت شده و تجزیه می‌شوند. یک یوبی‌کوئیتین E3 لیگاز به نام MARCH-1 انتهای مولکول‌های MHC کلاس II را شناسایی می‌کند و آنها را مورد هدف تجزیه قرار می‌دهد. بروز MARCH-1 در APCها در پاسخ به میکروب‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده در طی عفونت‌ها خاموش می‌شود و از این رو سطح کمپلکس‌های MHC-II - پپتید مربوطه در سطح سلول افزایش می‌یابد.



شکل ۱۷-۶. عرضه آنتی‌ژن‌های خارج سلولی و سیتوزولی به زیررده‌های مختلف سلول‌های T اجرایی. A. آنتی‌ژن‌های سیتوزولی توسط سلول‌های هسته‌دار به CTLهای $CD8^+$ عرضه می‌شوند که سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن را لیز می‌کنند (می‌کشند). B. آنتی‌ژن‌های خارج سلولی توسط ماکروفاژها یا لنفوسیت‌های B به لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ عرضه می‌شوند که آنها نیز ماکروفاژها یا سلول‌های B را تحریک کرده و آنتی‌ژن‌های خارج سلولی را از بین می‌برند.

اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC

تاکنون ما در مورد ویژگی لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه در کنار MHC و نیز مکانیسم‌هایی که از طریق آنها، کمپلکس‌های پپتید - مولکول MHC تولید می‌شوند، صحبت کرده‌ایم. در این قسمت، تأثیر عرضهٔ آنتی‌ژن توسط MHC را بر ماهیت پاسخ‌های سلول T در برابر آنتی‌ژن‌های مختلف و انواع آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند، بررسی خواهیم کرد.

ماهیت پاسخ‌های سلول T اجرایی

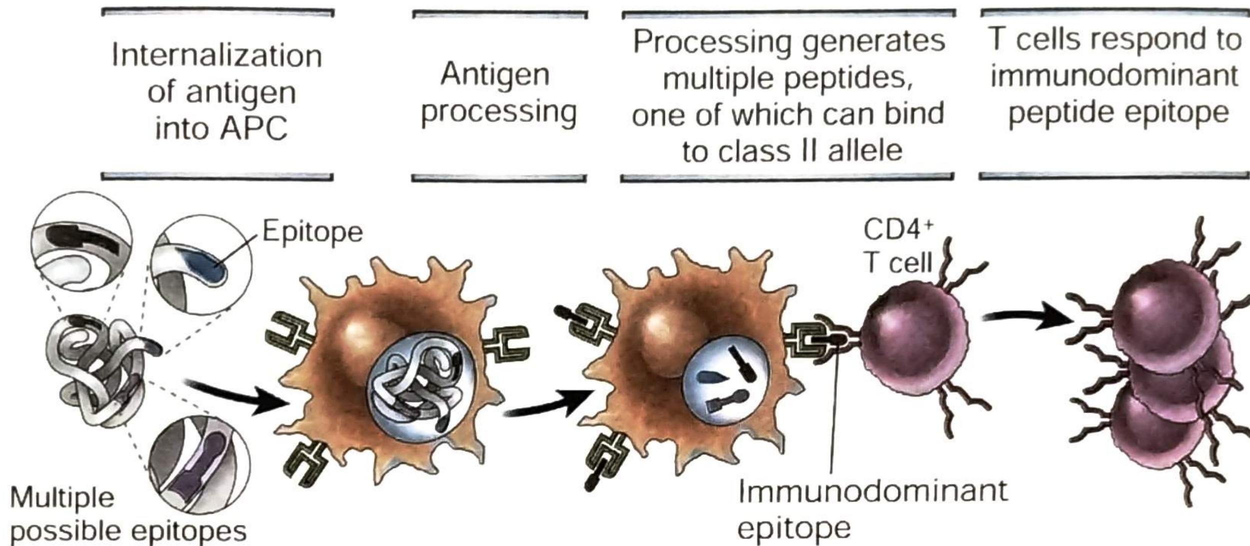
عرضه پروتئین‌های سیتوزولی و وزیکولی به ترتیب از طریق مسیرهای MHC کلاس I و کلاس II تعیین می‌کند

که کدام زیرگروه از سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های موجود در این دو مخزن پروتئینی پاسخ خواهند داد و اساساً با عملکرد سلول‌های T در ارتباط است (شکل ۱۷-۶). آنتی‌ژن‌های سنتز شده در داخل، مانند پروتئین‌های توموری یا ویروسی، در سیتوپلاسم قرار دارند و توسط CTL های $CD8^+$ محدود به کلاس I شناسایی می‌شوند که سلول‌های تولیدکننده آنتی‌ژن‌های داخل سلولی را از بین می‌برند. برعکس آنتی‌ژن‌های خارج سلولی معمولاً به وزیکول‌های اندوزومی منتهی می‌شوند و سلول‌های $CD4^+$ T محدود به کلاس II را فعال می‌کنند زیرا پروتئین‌های وزیکولی به پپتیدهای متصل به کلاس II پردازش می‌شوند. سلول‌های $CD4^+$ T به عنوان یاریگر عمل کرده تا سلول‌های B را جهت تولید آنتی‌بادی و ماکروفاژها را جهت افزایش فعالیت فاگوسیتی تحریک نمایند، هر دو مکانیسم جهت حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی به کار می‌روند. بنابراین آنتی‌ژن‌های میکروب‌هایی که در مناطق مختلف سلولی وجود دارند به صورت انتخابی باعث تحریک پاسخ‌های سلول T می‌شوند که حداکثر تأثیر را در حذف آن نوع میکرب داشته باشند. این فرآیند بسیار با اهمیت است زیرا پذیرنده‌های آنتی‌ژنی CTL ها و سلول‌های T یاریگر نمی‌توانند بین میکروب‌های داخل و خارج سلولی تفاوت قائل شوند. با تفکیک پپتیدهای مشتق از این نوع میکروب‌ها، مولکول‌های MHC، زیرگروه‌های سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ را جهت پاسخ علیه میکروب‌ها راهنمایی می‌کنند به طوری که هر زیرگروه به بهترین نحو دفاع کند.

ایمنی‌زائی آنتی‌ژن‌های پروتئینی

مولکول‌های MHC ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را از دو طریق مرتبط به هم تعیین می‌کنند.

- ***اپی‌توپ‌های کمپلکس پروتئین‌ها که باعث ایجاد قوی‌ترین پاسخ‌های سلول T می‌شوند، پپتیدهایی هستند که از طریق پروتئولیز در درون APCها تولید شده‌اند و اکثر آنها با بیشترین تمایل به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند.*** اگر فردی با یک آنتی‌ژن پروتئینی ایمونیزه شود، در بسیاری موارد، اکثریت سلول‌های T پاسخ‌دهنده برای یک یا تعداد کمی از توالی‌های خطی اسید آمینه‌ای آنتی‌ژن، ویژگی خواهند داشت. این توالی‌ها را شاخص‌ها یا اپی‌توپ‌های غالب ایمنی (immunodominant epitopes) می‌نامند. پروتئازهای شرکت‌کننده در پردازش آنتی‌ژن‌ها، قادر هستند که از پروتئین‌های طبیعی تعداد متغیری از پپتیدها را تولید کنند و فقط برخی از این پپتیدها دارای خصوصیاتی می‌باشند که می‌توانند به مولکول‌های MHC موجود در هر فردی متصل شوند (شکل ۱۸-۶). تعیین اساس ساختاری اپی‌توپ‌های غالب ایمنی، دارای اهمیت می‌باشد، زیرا این مسئله به ما امکان دستکاری (manipulation) سیستم ایمنی با پپتیدهای صناعی را می‌دهد. کاربرد واضح این دانش، طراحی واکسن‌ها می‌باشد. برای نمونه، می‌توان یک پروتئین ویروسی را از نظر وجود توالی اسید آمینه‌ای که باعث تشکیل اپی‌توپ‌های غالب ایمنی معمول می‌شود و می‌تواند با میل ترکیبی بالا به مولکول‌های MHC اتصال یابد، مورد بررسی قرار داد. چنین بررسی‌هایی می‌توانند به صورت تجربی و یا in silico انجام شود. پپتیدهای صناعی حاوی این اپی‌توپ‌ها را می‌توان به عنوان یک واکسن مؤثر برای ایجاد پاسخ‌های سلول T در مقابل پپتیدهای ویروسی عرضه‌شده بر روی سلول‌های آلوده به کار برد. به طور مشابه، پپتیدهای تولید شده توسط ژن‌های جهش یافته در سرطان‌ها به منظور ارزیابی توانایی آنها در اتصال به ملکول‌های MHC کلاس I در هر بیمار مبتلا به سرطان بررسی شده‌اند. پپتیدهایی که متصل می‌شوند به احتمال زیاد ایمنی ضد توموری را در آن بیمار تحریک می‌کنند (فصل ۱۸ را ببینید).
- ***بروز آلل‌های خاص MHC کلاس II در یک فرد، توانایی وی رادر پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های خاص تعیین می‌کند.*** همانطور که قبلاً بحث شد، اکنون می‌دانیم، ژن‌های پاسخ ایمنی (Ir) که پاسخ‌های آنتی‌بادی را کنترل می‌کنند، ژن‌های ساختاری MHC کلاس II هستند. چون مولکول‌های MHC کلاس II گوناگون که توسط الل‌های متفاوتی تولید شده‌اند، از نظر توانایی اتصال به پپتیدهای آنتی‌ژنی مختلف و بنابراین تحریک سلول‌های T یاریگر اختصاصی با هم تفاوت دارند، می‌توانند بر پاسخ‌دهی سیستم ایمنی تأثیر



شکل ۱۸-۶. پپتیدهای غالب در ایمنی. آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش شده پپتیدهای متعددی تولید می‌کنند. پپتیدهای غالب ایمنی آنهایی هستند که بهترین اتصال را با مولکول‌های MHC کلاس I و II در دسترس برقرار می‌کنند. تصویر نشان می‌دهد که یک آنتی‌ژن خارج سلولی یک پپتید متصل به کلاس II را تولید می‌کند، اما باید توجه داشت که پپتیدهای ناشی از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی نیز به همین ترتیب توسط مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند. APC: سلول عرضه کننده آنتی‌ژن؛ MHC: کمپلکس سازگاری نسجی اصلی.

بگذارند. پیامد به ارث رسیدن یک آلل MHC خاص به ماهیت آنتی‌ژن‌های پپتیدی که می‌توانند به مولکول MHC کد شده توسط آن آلل متصل شوند، بستگی دارد. به عنوان مثال، اگر آنتی‌ژن پپتیدی از ragweed pollen باشد، افرادی که مولکول MHC کلاس II دارای توانایی اتصال به پپتید را بیان می‌کنند، از نظر ژنتیکی مستعد به واکنش‌های آلرژیک در برابر pollen هستند. برعکس، برخی افراد که به واکسن‌ها (مانند واکسن آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B) پاسخ نمی‌دهند، به صورت قابل پیش‌بینی، به این علت است که مولکول‌های HLA آنها نمی‌توانند به پپتیدهای اصلی آنتی‌ژن متصل شده و آنها را عرضه کنند.

عرضه آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی به سلول‌های T

سلول‌های T مولکول‌های کوچک حتی یون‌ها را نیز با محدودیت به MHC شناسایی کرده و بر علیه آنها واکنش می‌دهد. در حقیقت، برخورد با برخی مولکول‌های کوچک که به عنوان داروهای درمانی استفاده می‌شوند و فلزاتی مانند نیکل و بریلیوم گاهاً منجر به ایجاد واکنش‌های پاتولوژیک سلول T می‌شود (اصطلاحاً واکنش‌های ازدیاد حساسیت گفته می‌شود؛ فصل ۱۹). چندین راه وجود دارد که این آنتی‌ژن‌های غیرپپتیدی به وسیله سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T محدود به MHC شناسایی شوند. تصور می‌شود برخی از مواد شیمیایی پپتیدهای خودی یا مولکول‌های MHC را به طور کووالان تغییر می‌دهند، و مولکول‌های تغییر یافته‌ای را ایجاد می‌کنند که به عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند. مواد شیمیایی دیگر به صورت غیرکووالان به ملکول‌های MHC متصل شده و ساختار شکاف متصل شونده به پپتید را تغییر می‌دهند به طوری که مولکول MHC پپتیدهایی را نمایش می‌دهد که به طور طبیعی عرضه نمی‌شدند، و در نتیجه این کمپلکس‌های پپتید- MHC به عنوان بیگانه قلمداد می‌شوند.

چند زیرگروه کوچک از سلول‌های T قادرند آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی را بدون دخالت مولکول‌های MHC کلاس I و II شناسایی کنند. بنابراین این جمعیت‌های سلولی یک استثنا می‌باشند برای این قانون، که سلول‌های T تنها می‌توانند پپتیدهای همراه MHC را شناسایی کنند. از این جمعیت‌های سلولی، سلول‌های NKT و سلول‌های $T\gamma\delta$ بهتر شناخته شده‌اند.

سلول‌های NKT هر دو مارکرهای مشخصه سلول کشنده

طبیعی (NK) و لنفوسیت T را بیان می‌کنند و پذیرنده‌های سلول T از نوع $\alpha\beta$ را با تنوع بسیار کمی بارز می‌کنند (فصل ۱۰ را ببینید). سلول‌های NKT لیپیدها و گلیکولیپیدهای عرضه شده به وسیلهٔ مولکول‌های MHC شبه کلاس I «غیرکلاسیک» به نام **CD1** را شناسایی می‌کنند. پروتئین‌های CD1 بسیاری در انسان و موش بارز می‌شوند. با وجود این که مسیرهای نقل و انتقال داخل سلولی این مولکول‌ها دارای تفاوت‌های اندکی هستند، ولی تمام مولکول‌های CD1 با یک مکانیسم یکسان به مولکول‌های لیپیدی متصل شده و آنها را عرضه می‌کنند. مولکول‌های CD1 تازه سنتز شده لیپیدهای سلولی را برداشته و آنها را به سطح سلول حمل می‌کنند. از اینجا، کمپلکس‌های لیپید - CD1 به داخل اندوزوم‌ها یا لیزوزوم‌ها اندوسیتوز می‌شوند که در آنجا لیپیدهایی که قبلاً از محیط خارجی وارد شده‌اند، به دام انداخته می‌شوند و کمپلکس‌های جدید لیپید - CD1، به سطح سلول برگردانده می‌شوند. بنابراین، مولکول‌های CD1 آنتی‌ژن‌های لیپیدی اندوسیتوز شده را بدون پردازش واضح حین بازیافت و عرضه آنها، دریافت می‌کنند. سلول‌های NKT که آنتی‌ژن‌های لیپیدی را شناسایی می‌کنند می‌توانند در دفاع علیه میکروب‌ها به ویژه مایکوباکتری‌ها (که غنی از اجزای لیپیدی هستند) نقش داشته باشند.

سلول‌های $T\gamma\delta$ جمعیت کوچکی از سلول‌های T هستند که پروتئین‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی مشابه اما نه یکسان با سلول‌های $T\ CD4^+$ و $T\ CD8^+$ را بارز می‌کنند (فصل ۱۰ را ببینید). سلول‌های $T\gamma\delta$ بسیاری از انواع آنتی‌ژن‌ها شامل برخی پروتئین‌ها و لیپیدها و نیز مولکول‌های فسفریله شده کوچک و آمین‌های آلکیل را شناسایی می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها به وسیله مولکول‌های MHC نمایش داده نمی‌شوند و سلول‌های $\gamma\delta$ محدود به MHC نیستند. مشخص نشده است که آیا نوع خاصی از سلول یا سیستم نمایش آنتی‌ژن برای عرضه آنتی‌ژن به این سلول‌ها مورد نیاز است یا خیر.

خلاصه

- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی اکثر سلول‌های T فقط پپتیدهایی را که توسط مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) عرضه شده باشد را شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ آنتی‌ژن‌ها را همراه با مولکول‌های MHC کلاس II و CTLهای $CD8^+$، آنتی‌ژن‌ها را همراه با مولکول‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند.
- APCها آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به دام انداخته، آن‌ها را پردازش می‌کنند و به صورت پپتیدهای همراه با MHC به سلول‌های T عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک مؤثرترین APCها جهت آغاز پاسخهای اولیه هستند و سلول‌های T بکر را فعال می‌کنند و ماکروفاژها و سلول‌های B به ترتیب آنتی‌ژنها را به سلول‌های T یاریگر در فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی سلولی و ایمنی هومورال عرضه می‌نمایند. تمام سلول‌های هسته‌دار، پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های سیتوزولی همچون آنتی‌ژن‌های ویروسی و توموری را همراه با کلاس I به سلول‌های $T\ CD8^+$ عرضه می‌کنند.
- سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌ها را از جایگاه‌های ورود آنها (معمولاً از طریق اپی‌تلیال) یا محل تولید آنها (در بافت‌ها) به دام انداخته و سپس این آنتی‌ژن‌ها را به اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) منتقل می‌کنند. سلول‌های T بکر که در سرتاسر این اندام‌ها بازگردش دارند، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و پاسخ‌های ایمنی اولیه در این اندام‌ها القا می‌گردد.
- MHC ناحیه ژنتیکی وسیعی است که مولکول‌های MHC کلاس I و II بسیار پلی‌مورف و بیان شده به صورت هم غالب را کد می‌کنند.
- مولکول‌های MHC کلاس I از یک زنجیره α (یا سنگین) که به یک پلی‌پپتید غیر پلی‌مورفیک بنام β_2 میکروگلبولین به صورت غیرکووالان متصل شده، تشکیل یافته‌اند. مولکول‌های کلاس II از دوز زنجیره پلی‌مورف کدشده در ناحیهٔ MHC، یک زنجیره α و یک زنجیره β تشکیل شده‌اند. هر دو کلاس مولکول‌های MHC از شکاف اتصال به پپتید خارج سلولی، یک منطقه شبه Ig غیر پلی‌مورفیک، یک ناحیه غشاءگذر و یک ناحیه سیتوپلاسمی تشکیل شده‌اند. شکاف اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC را مارپیچ‌های α و کف

آن را صفحه چین‌دار β با ۸ رشته ناهمسو تشکیل داده است. بنیان‌های پلی‌مرف مولکول‌های MHC داخل دومین متصل‌شونده به پپتید قرار دارند.

- دومین‌های شبه Ig مولکول‌های کلاس I و II شامل جایگاه‌های اتصالی برای به ترتیب کمک پذیرنده‌های CD8 و CD4 سلول‌های T می‌باشند.
- عملکرد مولکول‌های MHC کلاس I و II اتصال به آنتی‌ژن‌های پپتیدی بوده و آنها را برای شناسایی به لنفوسیت‌های T ویژهٔ آنتی‌ژن عرضه می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه با مولکول‌های کلاس I توسط CTLهای $CD8^+$ و آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه با مولکول‌های کلاس II به وسیله سلول‌های $CD4^+$ T شناسایی می‌شوند. مولکول‌های MHC در یک زمان تنها به یک پپتید متصل می‌شوند. هر مولکول MHC ویژگی گسترده‌ای برای پپتیدها دارد و می‌تواند به پپتیدهای متعددی متصل شود که ویژگی‌های ساختمانی مشترکی چون واحدهای قلاب‌شونده دارند.
- شکاف اتصال به پپتید در مولکول‌های کلاس I پپتیدهایی به طول ۱۶-۶ اسید آمینه را در خود جای می‌دهد اما شکاف مولکول‌های MHC کلاس II پپتیدهای بزرگتری (به طول ۳۰ اسید آمینه یا بیشتر) را در خود جای می‌دهد. برخی از بنیان‌های پلی‌مورفیک MHC با ایجاد ساختمان‌هایی به نام "pockets" که با واحدهای مکمل پپتید اتصالی به نام واحدهای قلاب‌شونده واکنش می‌دهند، ویژگی اتصالی برای پپتیدها را تعیین می‌کنند. سایر واحدهای پلی‌مورفیک MHC و برخی از واحدهای پپتیدی در اتصال به مولکول‌های MHC شرکت نمی‌کنند، بلکه ساختمان شناسایی شونده توسط سلول‌های T را تشکیل می‌دهند.
- مولکول‌های MHC کلاس I بر روی همه سلول‌های هسته‌دار بروز می‌کنند، اما مولکول‌های کلاس II اساساً بر روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن تخصصی مانند سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های B و تعداد کمی از سلول‌های دیگر از جمله سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال تیموس بارز می‌شوند. بروز محصولات ژنی MHC با محرک‌های ایمنی و التهابی به ویژه سایتوکاین‌هایی چون IFN-γ که باعث تحریک نسخه‌برداری ژن‌های MHC می‌شوند، افزایش می‌یابد.
- پردازش آنتی‌ژن به معنای تبدیل پروتئین‌های طبیعی به پپتیدهای همراه MHC می‌باشد. این روند شامل ورود آنتی‌ژن‌های پروتئینی برون‌زاد به درون وزیکول‌های APCها یا سنتز آنتی‌ژنها در سیتوزول، تجزیهٔ پروتئولیتیک این پروتئین‌ها به پپتیدها، اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC و عرضهٔ کمپلکس‌های MHC- پپتید بر سطح APCها جهت شناسایی توسط سلولهای T می‌باشد. بنابراین، هر دو دسته پروتئین‌های خارج سلولی و داخل سلولی از طریق این مسیرهای پردازش آنتی‌ژن برداشت می‌شوند و پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های بیگانه و پروتئین‌های طبیعی خودی به وسیلهٔ مولکول‌های MHC برای مراقبت توسط سلول‌های T عرضه می‌شوند.
- برای مسیر MHC کلاس I، آنتی‌ژن‌های پروتئینی در پروتئازوم تجزیه شده و پپتیدهای که قادر به اتصال به مولکول‌های کلاس I هستند، تولید می‌شوند. اکثر این آنتی‌ژن‌ها در سیتوزول ساخته شده‌اند و یا از میکروب‌ها یا وزیکول‌ها به داخل سیتوزول منتقل شده‌اند. پپتیدها توسط یک انتقال‌دهنده وابسته به ATP به نام انتقال دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن (TAP)، از سیتوپلاسم به طرف شبکه اندوپلاسمی (ER) منتقل می‌شوند. دایمرهای β_2میکروگلبولین- MHC کلاس I تازه سنتز شده در ER به کمپلکس بارگذاری پپتید حاوی TAP متصل شده و پپتیدهای منتقل شده به ER را دریافت می‌کنند. مولکول‌های کلاس I پس از اتصال به پپتیدها، پایدار گشته و از ER خارج می‌شوند و از طریق کمپلکس گلژی به طرف سطح سلول حرکت می‌کنند.
- APCهای تخصص یافته، عمدتاً DCها، سلول‌های آلوده به ویروس یا تومور را فرو می‌برند و آنتی‌ژن‌های آنها را به منظور عرضه توسط ملکول‌های MHC کلاس I به درون سیتوزول منتقل می‌کنند. این روند، عرضه متقاطع نامیده می‌شود که DCها را قادر می‌سازد تا پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T را بر علیه آنتی‌ژن‌های سلول‌های بلعیده شده آغاز کنند.
- برای مسیر MHC کلاس II، پروتئین‌های خارج سلولی

به درون اندوزوم‌ها بلعیده می‌شوند، و این پروتئین‌ها در لیزوزوم‌ها و اندوزوم‌های انتهایی به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شوند. مولکول‌های MHC کلاس II تازه سنتز شده همراه با زنجیره ثابت (I_i) از ER به وزیکول‌های اندوزومی انتقال داده می‌شوند. در این جا، I_i به طریقهٔ پروتئولیتیک شکسته شده و یک پپتید کوچک باقیمانده از آن به نام CLIP از شکاف اتصال به پپتید مولکول MHC به وسیلهٔ مولکول‌های DM برداشته می‌شود. پپتیدهای تولیدشده از پروتئین‌های خارج سلولی به شکاف موجود در مولکول MHC کلاس II، اتصال پیدا کرده و کمپلکس ترایمری (زنجیره‌های α و β مولکول MHC کلاس II و پپتید) به سمت سطح سلول حرکت کرده و در آنجا عرضه می‌شوند.

- این مسیرهای عرضه آنتی‌ژن محدود به MHC باعث می‌شوند تا بیشتر سلولهای بدن از نظر حضور احتمالی آنتی‌ژن‌های بیگانه، مورد بررسی قرار گیرند. بعلاوه، این مسیرها سبب می‌شوند تا پروتئین‌های به دست آمده از میکروب‌های خارج سلولی به صورت ترجیحی، پپتیدهای متصل به مولکول‌های MHC کلاس II را برای شناسایی توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ تولید کنند که باعث فعال شدن مکانیسم‌های اجرایی جهت حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی می‌شوند. برعکس، پروتئین‌های ساخته شده به وسیلهٔ میکروب‌های داخل سلولی (سیتوزولی) پپتیدهایی را تولید می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس I متصل شده و برای شناسایی به وسیلهٔ CTLهای $CD8^+$ عرضه می‌شوند، که به نوبهٔ خود باعث از بین بردن سلول‌های حامل عفونت‌های داخل سلولی می‌گردند. ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه، وابسته به توانایی مسیرهای پردازش آنتی‌ژن در جهت تولید پپتیدهایی از این پروتئین‌هاست که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC خودی باشند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

The Role of Dendritic Cells in Antigen Capture and Presentation

Anderson DA, Murphy KM, Briseno CG. Development, diversity, and function of dendritic cells in mouse and human. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10:a028613.

Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:89–103.

*Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med.* 1973;137:1142–1162. *(The discovery of dendritic cells as a unique cell type in lymphoid organs, laying the foundation for much of our current understanding of the biology of these cells and their critical roles in immune responses. Steinman received the Nobel prize for his work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/steinman/lecture.*)*

Teijeira A, Russo E, Halin C. Taking the lymphatic route: dendritic cell migration to draining lymph nodes. *Semin Immunopathol.* 2014;36:261–274.

Worbs T, Hammerschmidt SI, Forster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:30–48.

Discovery of the Major Histocompatibility Complex and Its Function

*Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature.* 1957;180:1430. *(Demonstration that production of leukocyte-reactive antibodies, now known to be anti-HLA antibodies, is under genetic control, later shown to be because different individuals inherit and express different HLA alleles. Dausset received the Nobel prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/dausset/lecture.*)*

*Levine BB, Ojeda A, Benacerraf B. Basis for the antigenicity of hapten-poly-d-lysine conjugates in random-bred guinea pigs. *Nature.* 1963;200:544–546. *(The discovery of the genetic control of antibody responses, later shown to be related to the inheritance of particular MHC alleles. Benacerraf received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/benacerraf/lecture.*)*

*McDevitt HO, Tyan ML. Genetic control of the antibody response in inbred mice: transfer of response by spleen cells and linkage to the major histocompatibility (H-2) locus. *J Exp Med.* 1968;128:1–11. *(The demonstration that the genes that control antibody responses are MHC genes.)*

*Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet.* 1948;49:87–108. *(The creation of inbred mouse strains that enabled the discovery of MHC genes, for which Snell received the Nobel prize. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/snell/lecture.*)*

*Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature.* 1958;181:1735–1736. *(Discovery of anti-leukocyte antibodies in the sera of multiparous women and recipients of multiple blood transfusions, now known to be anti-HLA antibodies.)*

*Zinkernagel RM, Doherty PC. Immunological surveillance against altered self components by sensitised T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature.* 1974;251:547–548. *(The discovery that T cell reactions against viral antigens are MHC-*

restricted. These scientists received the Nobel Prize for their work. See https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1996/zinkernagel/lecture and https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1996/doherty/lecture.*)*

Structure of Major Histocompatibility Complex Genes, Major Histocompatibility Complex Molecules, and Peptide-MHC Complexes

*Babbitt BP, Allen PM, Matsueda G, et al. Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature.* 1985;317:359–361. *(The first demonstration of the direct binding of antigenic peptides to MHC molecules.)*

*Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature.* 1987;329:506–512. *(The first crystal structure of an MHC molecule with bound peptide.)*

Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet.* 2004;5:889–899.

Kim A, Sadegh-Nasseri S. Determinants of immunodominance for CD4 T cells. *Curr Opin Immunol.* 2015;34:9–15.

La Gruta NL, Gras S, Daley SR, et al. Understanding the drivers of MHC restriction of T cell receptors. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:467–478.

Petersdorf EW, O'hUigin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: implications for bridging structure with function. *Hum Immunol.* 2019;80:67–78.

Reith W, LeibundGut-Landmann S, Waldburger JM. Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:793–806.

Rene C, Lozano C, Eliaou JF. Expression of classical HLA class I molecules: regulation and clinical impacts—Julia Bodmer Award Review 2015. *HLA.* 2016;87:338–349.

Rossjohn J, Gras S, Miles JJ, et al. T cell antigen receptor recognition of antigen-presenting molecules. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:169–200.

Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* 2009;54:15–39.

Stern LJ, Santambrogio L. The melting pot of the MHC II peptidome. *Curr Opin Immunol.* 2016;40:70–77.

Protein Antigen Processing and Major Histocompatibility Complex–Associated Presentation of Peptide Antigens

Admon A. ERAP1 shapes just part of the immunopeptidome. *Hum Immunol.* 2019;80:296–301.

Basler M, Kirk CJ, Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions. *Curr Opin Immunol.* 2013;25:74–80.

Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Ann Rev Immunol.* 2013;31:443–473.

Eggensperger S, Tampe R. The transporter associated with antigen processing: a key player in adaptive immunity. *Biol Chem.* 2015;396:1059–1072.

Jurewicz MM, Stern LJ. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics.* 2019;71:171–187.

Kasahara M, Flajnik MF. Origin and evolution of the specialized forms of proteasomes involved in antigen presentation. *Immunogenetics.* 2019;71:251–261.

Kelly A, Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics.* 2019;71:161–170.

Mintern JD, Macri C, Villadangos JA. Modulation of antigen presentation by intracellular trafficking. *Curr Opin Immunol.* 2015;34:16–21.

Murata S, Takahama Y, Kasahara M, Tanaka K. The immunoproteasome and thymoproteasome: functions, evolution and human disease. *Nat Immunol.* 2018;19:923–931.

Natarajan K, Jiang J, Margulies DH. Structural aspects of chaperone-mediated peptide loading in the MHC-I antigen presentation pathway. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2019;54:164–173.

Neefjes J, Jongsma ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:823–836.

Perrin P, Jongsma ML, Neefjes J, Berlin I. The labyrinth unfolds: architectural rearrangements of the endolysosomal system in antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:1–8.

Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:203–216.

Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr Opin Immunol.* 2012;24:105–111.

Thomas C, Tampe R. MHC I chaperone complexes shaping immunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:9–15.

Unanue ER, Turk V, Neefjes J. Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:265–297.

van de Weijer ML, Luteijn RD, Wiertz EJ. Viral immune evasion: lessons in MHC class I antigen presentation. *Semin Immunol.* 2015;27:125–137.

van Kasteren SI, Overkleeft H, Ovaa H, Neefjes J. Chemical biology of antigen presentation by MHC molecules. *Curr Opin Immunol.* 2014;26:21–31.

Watts C. The endosome-lysosome pathway and information generation in the immune system. *BBA-Bioenergetics.* 2012;1824:14–21.

Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol.* 2017;8:292.

Cross-Presentation

Blander JM. Regulation of the cell biology of antigen cross-presentation. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:717–753.

Cruz FM, Colbert JD, Merino E, et al. The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:149–176.

Norbury CC. Defining cross presentation for a wider audience. *Curr Opin Immunol.* 2016;40:110–116.

Schuette V, Burgdorf S. The ins-and-outs of endosomal antigens for cross-presentation. *Curr Opin Immunol.* 2014;26:63–68.

Segura E, Amigorena S. Cross-presentation in mouse and human dendritic cells. *Adv Immunol.* 2015;127:1–31.

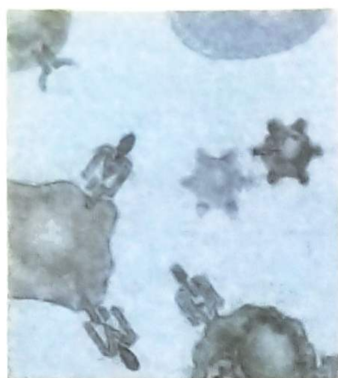
"Nonclassical" Antigen Presentation

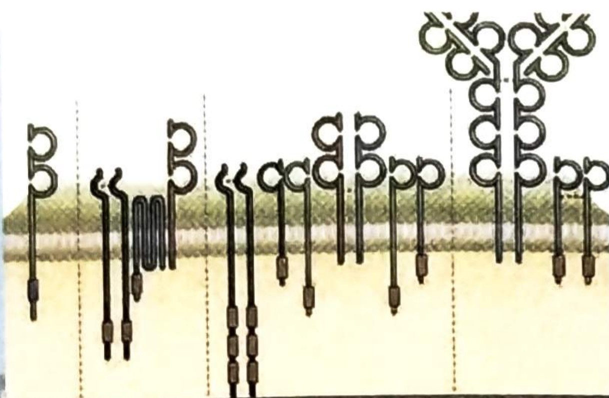
Adams EJ, Luoma AM. The adaptable major histocompatibility complex (MHC) fold: structure and function of nonclassical and MHC class I-like molecules. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:529–561.

Awad W, Le Nours J, Kjer-Nielsen L, et al. Mucosal-associated invariant T cell receptor recognition of small molecules presented by MR1. *Immunol Cell Biol.* 2018;96:588–597.

Ogg G, Cerundolo V, McMichael AJ. Capturing the antigen landscape: HLA-E, CD1 and MR1. *Curr Opin Immunol.* 2019;59:121–129.

فصل ۷





پذیرنده‌های ایمنی و انتقال سیگنال

این ایده که سلول‌ها دارای پذیرنده‌های سطحی اختصاصی می‌باشند که می‌توانند توسط لیگاندهای خارجی تحریک شوند، توسط یکی از بنیان‌گذاران ایمونولوژی نوین ارائه شده

است. پال ارلیش (Paul Ehrlich) در "تئوری زنجیرۀ جانبی" (side chain theory) که در سال ۱۸۹۷ منتشر شد اعتقاد داشت که آنتی‌بادی‌های روی سلول‌های ایمنی، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌نمایند و به سلول دستور می‌دهند تا آنتی‌بادی‌های بیشتری مشابه همان آنتی‌بادی ترشح نمایند. پذیرنده‌های سطح سلولی برای هورمون‌ها پس از دهه‌ها در نیمه دوم قرن بیستم، پیش از شناسایی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها در اوایل دهۀ ۱۹۸۰، کشف شدند.

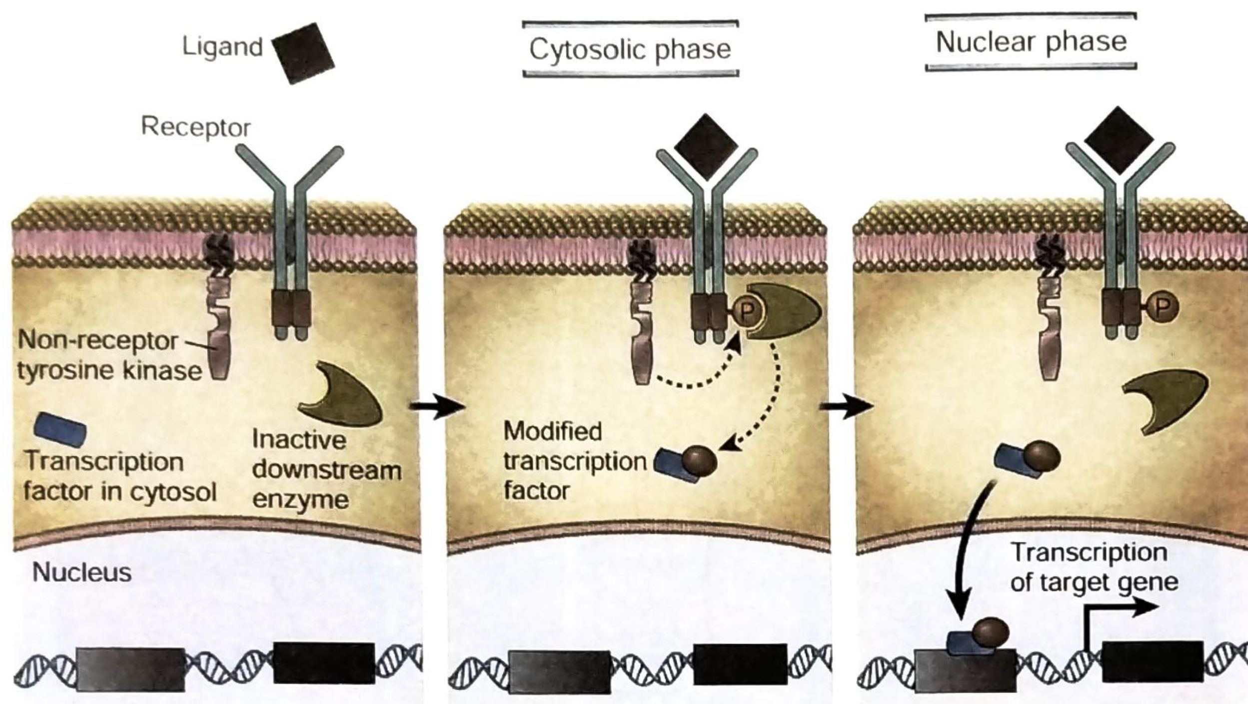
پذیرنده‌های سطح سلولی چندین عملکرد اصلی دارند؛ شامل القاء سیگنال رسانی داخل سلولی که منجر به فعال‌شدن سلول می‌شود، چسباندن یک سلول به سلول دیگر یا به ماتریکس خارج سلولی و فروبردن مولکول‌های خارج سلولی و سلول‌ها به درون. انتقال سیگنال (Signal trasduction) به طور کلی مرتبط با مسیرهای بیوشیمیایی فعال شده داخل سلولی پس از اتصال لیگاندها به پذیرنده‌های اختصاصی می‌باشد. اغلب اما نه همه پذیرنده‌های سیگنال رسان داخل غشاء پلاسمایی قرار دارند. شروع سیگنال رسانی توسط این پذیرنده‌ها، به طور مشخص شامل یک فاز سیتوزولی آغازی (initial cytosolic phase) می‌باشد؛ این فاز زمانی است که بخش سیتوپلاسمی پذیرنده یا پروتئین‌های واکنش‌دهنده با پذیرنده متحمل تغییرات آنزیماتیک می‌شوند (شکل ۱-۷). این واقعه اغلب منجر به فعال‌شدن و/یا جابجایی هسته‌ای فاکتورهای نسخه‌برداری که در سلول‌های در حال استراحت غیرفعال هستند، می‌شود. این مرحله توسط یک فاز هسته‌ای (nuclear phase) دنبال می‌شود؛ در این فاز فاکتورهای نسخه‌برداری به DNA هدف متصل شده و به طور هماهنگ، موجب تغییرات در بروز ژن می‌شوند. برخی از مسیرهای سیگنال رسانی بدون تغییر در بیان ژن باعث تحریک حرکت سلولی یا فعال‌سازی اگزوسیتوز گرانولی از سیتوپلاسم می‌شوند. انتقال سیگنال می‌تواند منجر به تعدادی از پیامدهای متفاوت برای سلول‌های سیستم ایمنی همچون تعهد به یک ردۀ خاص، القاء تمایز، محافظت در برابر مرگ سلولی، آغاز پاسخ‌های تکثیری، اجرای اعمال اجرایی و القاء توقف چرخه سلولی یا مرگ از طریق آپوپتوز شود.

پذیرندهای آنتی‌ژنی روی لنفوسیت‌های B و T جزء پیچیده‌ترین مکانیسم‌های سیگنال رسانی شناخته شده می‌باشند و در این فصل به صورت دقیق به آنها پرداخته شده است. ما در ابتدا مرور گسترده‌ای در مورد انتقال سیگنال ارائه می‌کنیم و سپس در مورد سیگنال رسانی توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که به صورت کلونال (clonally distributed) در لنفوسیت‌ها توزیع شده‌اند، بحث خواهیم کرد. زمانی که در رابطه با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T و B بحث می‌شود، نقش سایر پذیرنده‌ها شامل برخی که کمک پذیرنده‌ها (coreceptors) نام دارند و برخی دیگر با توجه به فعالیت کمک تحریکی پذیرنده‌ها که موجب افزایش فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌گردد را مورد بررسی قرار خواهیم داد ما همچنین به بحث پیرامون نقش پذیرنده‌های مهاری در سلول‌های T، B و سلول‌های کشندۀ طبیعی (NK) و تأمل در دسته‌بندی‌های مختلفی از پذیرنده‌های سایتوکاینی و مکانیسم‌های انتقال سیگنال آغاز شده توسط این پذیرنده‌ها خواهیم پرداخت در نهایت برای نشان دادن مراحل فعال شدن یک نمونه اصلی فاکتور نسخه‌برداری، مسیرهای فعال‌کردن NF-κB، یک فاکتور نسخه‌برداری مرتبط با ایمنی ذاتی و آداپتیو، را بررسی خواهیم کرد.

مروری بر انتقال سیگنال

پذیرنده‌هایی که پاسخ‌های سیگنال رسانی را آغاز می‌نمایند عمدتاً پروتئین‌های عبور کننده از غشاء (integral membrane protein) می‌باشند که روی غشاء پلاسمایی حضور دارند، مکانی که دومین‌های خارج سلولی آنها لیگاندهای ترشح شده محلول یا ساختارهای متصل به غشاء پلاسمایی سلول مجاور یا ماتریکس خارج سلولی را شناسایی می‌نمایند. دستۀ دیگری از پذیرنده‌ها تحت عنوان پذیرنده‌های هسته‌ای، فاکتورهای نسخه‌برداری داخل سلولی (هر دو اعضای خانوادۀ سیتوزولی و هسته‌ای وجود دارد) می‌باشند که توسط لیگاندهای محلول در چربی که قادر به عبور از غشاء پلاسمایی هستند، فعال می‌شوند.

آغاز سیگنال رسانی از یک پذیرندۀ سطح سلولی نیازمند تجمع القاءشده توسط لیگاند پروتئین پذیرنده می‌باشد که اتصال متقاطع پذیرنده نامگذاری می‌شود یا ممکن است آغاز سیگنال رسانی در اثر تغییر شکل فضایی در پذیرنده ایجاد شود که توسط ارتباط با لیگاندش القاء می‌شود. هر دو مکانیسم آغاز سیگنال به

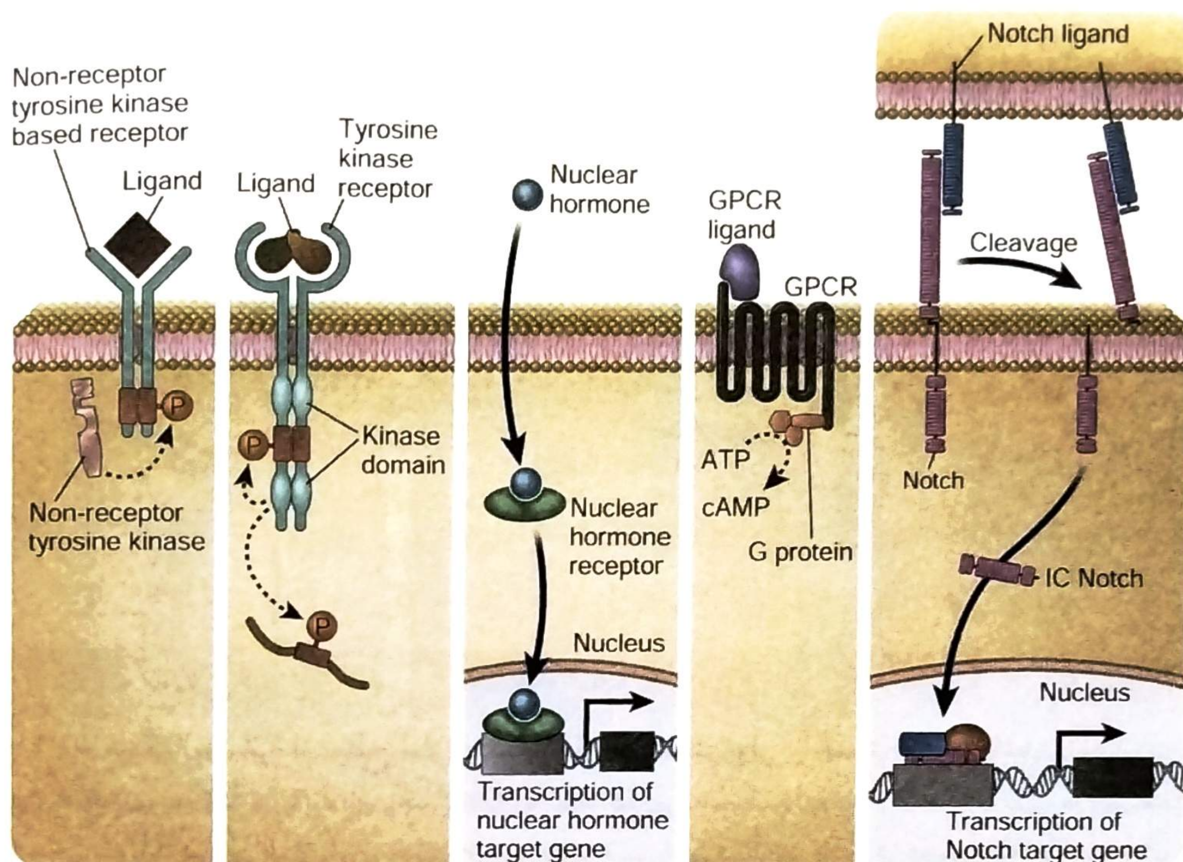


شکل ۱-۷. سیگنال‌رسانی از سطح سلولی شامل فازهای سیتوزولی و هسته‌ای می‌باشد. یک پذیرندهٔ عمومی (generic) که یک تیروزین کیناز غیرپذیرنده‌ای را پس از اتصال به لیگاند فعال می‌نماید، نشان داده شده است. در فاز سیگنال‌رسانی سیتوزولی، کیناز غیر پذیرنده‌ای یک واحد تیروزین کلیدی را روی دم سیتوپلاسمی پذیرنده فسفوریله می‌نماید که در نتیجه آن دم پذیرندهٔ حاوی فسفوتیروزین، قادر به فراخوانی یک آنزیم پائین دست است که این آنزیم در زمانی که فراخوانی می‌شود، فعال می‌گردد. در فاز سیتوزولی، این آنزیم پائین دست فعال، به صورت پس از ترجمه (post-translationally) یک فاکتور نسخه‌برداری اختصاصی مستقر در سیتوپلاسم را تغییر می‌دهد. در این مثال ساده شده، در فاز سیتوزولی تنها یک رویداد آنزیمی وجود دارد، اما بسیاری از مسیرهای انتقال سیگنال واقعی مراحل متعددی را دربر می‌گیرند. در فاز هسته‌ای، این فاکتور نسخه‌برداری تغییر یافته وارد هسته می‌شود و به منطقهٔ خاصی از پروموتور یا در برخی نواحی تنظیمی دیگر از ژن هدف متصل شده و لذا نسخه‌برداری را تسهیل می‌نمایند.

نوعی باعث ایجاد یک تغییر ساختمانی در قسمت سیتوزولی پذیرنده می‌شوند که برهم‌کنش‌ها با سایر مولکول‌های سیگنال رسان را القاء می‌نماید.

یک اتفاق اولیه مشترک در انتقال سیگنال اضافه شدن آنزیماتیک یک واحد فسفات بر روی زنجیرهٔ جانبی آمینواسید در پروتئین سیتوزولی پذیرنده یا در پروتئین‌های دیگر که در سیگنال‌رسانی دخالت دارند، می‌باشد. برخی اوقات یک ریشهٔ فسفات به یک لیپید در قسمت داخلی غشای پلاسمایی اضافه می‌گردد. آنزیم‌هایی که گروه‌های فسفات را به زنجیره‌های جانبی اسید آمینه اضافه می‌نمایند **پروتئین کینازها** نامیده می‌شوند. تعداد زیادی از وقایع آغاز در سیگنال رسانی لنفوسیت وابسته به پروتئین کینازها می‌باشند که واحدهای تیروزین خاصی را فسفریله می‌کنند و در نتیجه این آنزیم‌ها پروتئین تیروزین کینازها نامیده می‌شوند. سایر پروتئین کینازها که در مسیرهای سیگنال رسانی مجزایی دخیل می‌باشند، سرین/ ترئونین کینازها می‌باشند که واحدهای سرین یا ترئونین را فسفوریله می‌نمایند. برخی از آنزیم‌های فعال شده در پایین‌دست پذیرنده‌های سیگنال رسان، سوبستراهای لیپیدی را فسفریله می‌کنند، که به عنوان **لیپید کینازها** شناخته می‌شوند. برای هر کدام از وقایع فسفوریلاسیون، یک فسفاتاز اختصاصی هم وجود دارد که آنزیمی است که قادر به برداشت واحد فسفات بوده و موجب تنظیم سیگنال رسانی می‌شود. این فسفاتازها معمولاً نقش‌های مهاری و مهمی در انتقال سیگنال ایفا می‌نمایند.

فسفوریلاسیون پروتئین‌ها تنها تغییر پس از ترجمه



شکل ۲-۷. گروه‌های اصلی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان در سیستم ایمنی. در این شکل این موارد به تصویر کشیده شده است: یک پذیرنده که از تیروزین کیناز غیر پذیرنده‌ای استفاده می‌نماید، یک پذیرنده که از تیروزین کیناز پذیرنده‌ای استفاده می‌نماید، یک پذیرندهٔ هسته‌ای که به لیگاند مربوط به خود متصل می‌شود و می‌تواند نسخه‌برداری را تحت تأثیر قرار دهد، یک پذیرندهٔ هفت بار عبور کننده از عرض غشاء جفت شده با پروتئین‌های G (GPCR) و ناچ (Notch) که یک لیگاند را روی یک سلول متفاوت شناسایی می‌نماید و سپس این پذیرنده بریده و یک قطعه داخل سلولی (IC Notch) تولید می‌شود و این قطعه می‌تواند وارد هسته شود و نسخه‌برداری ژن‌های هدف خاصی را تحت تأثیر قرار داد. ATP: آدنوزین تری‌فسفات، cAMP: AMP حلقوی.

پیشبرد انتقال سیگنال نمی‌باشد. تعداد زیادی تغییرات دیگر نیز می‌تواند وقایع انتقال سیگنال را تسهیل نماید. یک نوع از تغییرات که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، افزوده شدن مولکول‌های یوبی‌کوئیتین به صورت کووالان به پروتئین هدف می‌باشد که یا پروتئین‌ها را جهت تخریب آماده می‌کنند یا باعث پیش‌برد انتقال سیگنال در تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله در لنفوسیت‌ها می‌شوند. تعداد زیادی از مولکول‌های سیگنال رسان پروتئینی مهم، از طریق اضافه‌شدن لیپیدها دچار تغییر می‌شوند. این تغییر به جایگیری این پروتئین‌ها در یک ناحیه خاصی از غشاء پلاسمایی به منظور برهمکنش کارآمد این مولکول‌ها با سایر مولکول‌های انتقال سیگنال که آنها نیز این میکرودومین (micro-domain) غشایی را هدف قرار داده‌اند، کمک می‌نماید. برخی فاکتورهای نسخه‌برداری به وسیله استیلاسیون از نظر عملکردی تغییر می‌یابند و دم‌های N ترمینال هیستون‌ها، می‌تواند به منظور تنظیم بیان ژن، همانندسازی DNA و وقایع نوترکیبی DNA، استیله و متیله شوند.

پذیرنده‌های سلولی براساس مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی مورد استفاده و مسیرهای بیوشیمیایی داخل سلولی که فعال می‌نمایند، در چندین دسته قرار می‌گیرند (شکل ۲-۷):

- برخی پذیرنده‌ها از **تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای**

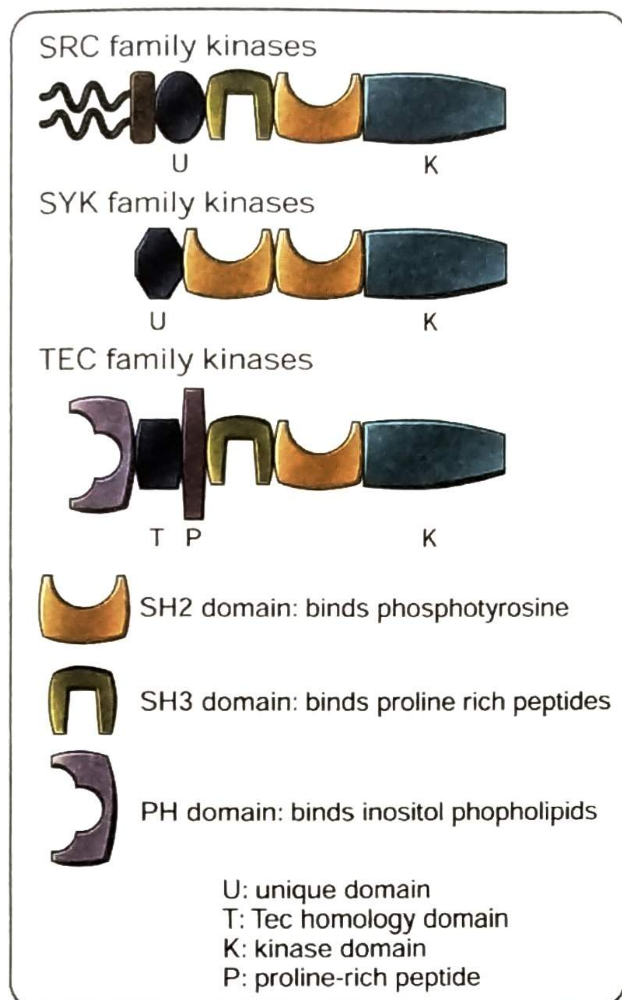
(non-receptor tyrosine kinases) استفاده می‌نمایند.
دم‌های سیتوپلاسمی پلی‌پپتیدهای متصل‌شونده به لیگاند در این پذیرنده‌ها، دارای فعالیت کاتالیتیک ذاتی نیستند، اما یک تیروزین کیناز داخل سلولی مجزا در فعال‌شدن پذیرنده از طریق فسفوریلاسیون موتیف‌های اختصاصی موجود بر روی پذیرنده یا بر روی پروتئین‌های دیگر همراه با پذیرنده، مشارکت می‌نماید. پذیرنده‌های ایمنی گروهی خاص از پذیرنده‌ها را شکل می‌دهند که اعضای آن هم آنتی‌ژن و هم بخش FC آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کنند. تمام اعضای این خانواده از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای جهت آغاز سیگنال رسانی استفاده می‌نمایند. افزون بر خانواده پذیرنده‌های ایمنی، برخی از پذیرنده‌های سایتوکاینی که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای استفاده می‌نمایند. اینتگرین‌ها، کلیدی‌ترین پذیرنده‌های چسبان در سیستم ایمنی هستند، که احتمالاً از طریق فعال‌سازی تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای سیگنال ارسال می‌نمایند.

- **تیروزین کینازهای پذیرنده‌ای (RTKs) (Receptor Tyrosine Kinases)** پروتئین‌های غشایی اینتگرال می‌باشند که یک دومین (یا دومین‌هایی) تیروزین کیناز داخلی مستقر در دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده را در زمانی که توسط لیگاندهای خارج سلولی چندظرفیتی به صورت اتصال متقاطع به یکدیگر متصل می‌شوند، فعال می‌نمایند. این دسته از پذیرنده‌ها در هماتوپوئز اهمیت دارند اما در فعالسازی لنفوسیت‌ها نقش مرکزی بازی نمی‌کنند. یک نمونه از RTK مرتبط با تشکیل سلول خونی، پروتئین c-Kit می‌باشد. نمونه‌های دیگر RTKs شامل پذیرندهٔ انسولین، پذیرندهٔ فاکتور رشد اپیدرمی و پذیرندهٔ فاکتور رشد مشتق از پلاکت و پذیرندهٔ فاکتور رشد پلاکتی (PDGF) می‌باشند. در مهره‌داران تعداد کمتری از پذیرنده‌ها، دارای دومین کاتالیتیک سیتوزولی هستند که پروتئین‌های هدف روی ریشه‌های سرین یا ترئونین (و نه ریشه‌های تیروزین) را فسفریله می‌کنند. دو مثال از این دسته بعداً در بخشی که راجع به سیگنال‌رسان $TGF\text{-}\beta$ صحبت می‌شود، ارایه خواهد شد.
- **پذیرنده‌های هسته‌ای** معمولاً در هسته مستقر هستند یا به هسته مهاجرت می‌کنند، محلی که در آنجا به عنوان فاکتور نسخه‌برداری فعالیت می‌کنند. اتصال یک لیگاند محلول در چربی به پذیرندهٔ هسته‌ای مربوط به خود باعث فعال کردن پذیرنده جهت القاء یا سرکوب نسخه‌برداری می‌شود. پذیرنده‌های هسته‌ای هورمونی همچون پذیرندهٔ ویتامین D و پذیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید می‌توانند بلوغ و فعال‌سازی سلول‌های سیستم ایمنی و تعدیل بیان ژن‌های سایتوکاینی را تحت تأثیر قرار دهند.
- **پذیرنده‌های جفت شده با پروتئین G** [(GPCRs) G-protein-coupled receptors] از طریق فعال کردن پروتئین‌های متصل شونده به GTP (G protein) عمل می‌کنند. این پذیرنده‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که هفت بار از عرض غشاء پلاسمایی عبور می‌نمایند، به همین دلیل گاهی اوقات پذیرنده‌های سرپنتین (serpentine) یا هفت بار گذرنده از غشاء نامیده می‌شوند. تغییر ساختار فضائی القاءشده توسط اتصال لیگاند به این نوع از پذیرنده‌ها، اجازهٔ فعال‌شدن یک پروتئین G هتروتریمر همراه را از طریق تعویض GDP متصل به آن با GTP صادر می‌نماید. پروتئین G فعال شده باعث آغاز وقایع سیگنال رسانی پایین‌دست می‌شود. نمونه‌هایی از این دسته از پذیرنده‌ها که مرتبط با ایمنی و التهاب می‌باشند شامل پذیرنده‌های لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، هیستامین، قطعات C3a و C5a کمپلمان، پپتید فرمیل، پپتیدهای باکتریایی حاوی فرمیل و همهٔ کموکاین‌ها هستند (فصل ۳ را ببینید). انواع مختلف پروتئین‌های G متصل به GPCR های مختلف، اعمال اجرائی پایین دستی متفاوتی را فعال یا مهار می‌نمایند. دو آنزیم اصلی که توسط GPCR ها فعال می‌شوند شامل آدنیلات سیکلاز، که ATP را به مولکول اجرایی cAMP تبدیل می‌کند که قادر به فعال‌کردن پاسخ‌های سلولی متعدد است، و فسفولیپاز C که محرک چندین سیگنال است که بعداً در مورد آن بحث خواهد شد.
- **کلاس‌های دیگر پذیرنده‌ها** مدت‌هاست که اهمیت‌شان در تکامل جنینی و در برخی بافت‌های بالغ

شناخته شده است و اعمال آنها در سیستم ایمنی اخیراً بیشتر آشکار شده است. پروتئین‌های پذیرندهٔ خانوادهٔ **ناچ (Notch)** (شکل ۲-۷ را مشاهده نمائید) در تکامل گونه‌های وسیعی دخیل می‌باشند. واکنش لیگاندهای اختصاصی با پذیرنده‌های این خانواده باعث شکست پروتئولیتیکی پذیرنده و جابجایی هسته‌ای دومین سیتوپلاسمی بریده شده (ناچ داخل سلولی) می‌شود که به عنوان جزئی از یک مجموعهٔ نسخه‌برداری عمل می‌نماید. پروتئین‌های ناچ در تعیین سرنوشت سلول در طی تکامل لنفوسیت مشارکت می‌نمایند (فصل ۸ را ببینید) و همچنین فعال‌شدن لنفوسیت‌های بالغ را تحت تأثیر قرار می‌دهند. گروهی از لیگاندها با نام پروتئین‌های **Wnt** می‌توانند بر روی تولید لنفوسیت‌ها (lymphopoiesis) تأثیر بگذارند (نام عمدهٔ پروتئین‌های دخیل در سیگنال‌رسانی معمولاً براساس روش کشف آنها است لذا عملکردشان را منعکس نمی‌کند، بنابراین ما از علائم اختصاری عمومی پذیرفته شده استفاده خواهیم کرد نه نام کامل آنها). سیگنال رسانی از طریق پذیرنده‌های غشاءگذر این پروتئین‌های Wnt، می‌تواند سطوح **بتا ـ کاتنین** (β-catenin) را افزایش دهد که می‌تواند وارد هسته شده و فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال کند در نتیجه به تکامل سلول T و B کمک می‌نماید (در فصل ۸ بحث خواهد شد). تعداد زیادی از پذیرنده‌های سیگنال رسان دیگر و مسیرهای سیگنال رسانی که اولین بار در جمعیت سلول‌های غیرایمنی، کشف شدند، هم اکنون در ارتباط با بیولوژی لنفوسیت‌ها مطالعه گردیده‌اند. ما در این فصل همهٔ این مسیرهای سیگنال رسانی را بررسی نخواهیم کرد.

پروتئین‌ها و آداپتورهای سیگنال‌رسان چند زیرواحدی (modular)

مولکول‌های سیگنال رسان اغلب متشکل از واحدهای مجزائی module می‌باشند که هر یک دارای عملکرد اختصاصی اتصال شونده یا کاتالیتیکی هستند. مفهوم مولکول‌های سیگنال‌رسان چند واحدی به بهترین شکل از طریق مطالعه تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای شرح داده شده‌اند. ساختار چند واحدی چندین خانواده از تیروزین

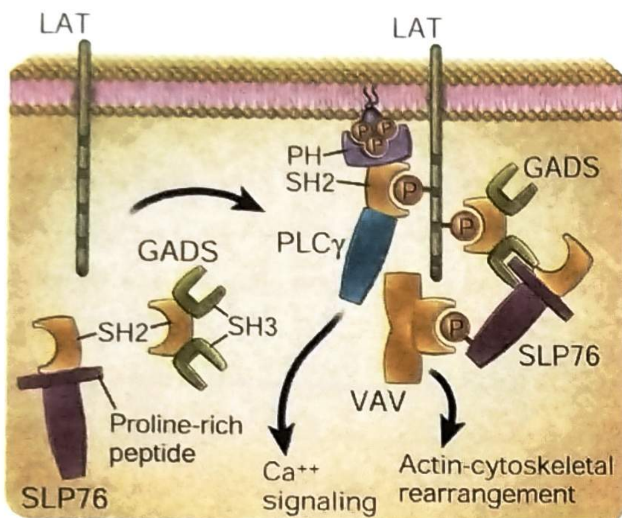


شکل ۳-۷. ساختار چندواحدی تیروزین کینازها که فعال‌شدن لنفوسیت را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این واحدها شامل دومین‌های SH2 که به پلی‌پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین اختصاصی متصل می‌شوند، دومین‌های SH3 که توالی‌های غنی از پرولین را در پلی‌پپتیدها شناسایی می‌نمایند، دومین‌های PH که PIP3 یا سایر لیپیدهای مشتق از فسفاتیدیل اینوزیتول را شناسایی می‌کنند و دومین‌های شبه TEC در تیروزین کینازهای خانوادهٔ TEC می‌باشند. خانواده‌های تیروزین کیناز ترسیم شده در شکل، تیروزین کینازهای خانوادهٔ SRC شامل c-SRC، LYN، FYN و LCK؛ کینازهای خانوادهٔ SYK شامل SYK و ZAP70 و کینازهای خانوادهٔ TEC شامل TEC، BTK و ITK می‌باشند.

کینازهایی که در سیستم ایمنی با اهمیت هستند در شکل ۳-۷ نمایش داده شده است. همولوگ سلولی پروتئین تغییرشکل دهندهٔ ویروس سارکومای Rous (Rous sarcoma virus) که c-SRC نامیده می‌شود، نمونه اصلی که

از نظر ایمونولوژی اهمیت دارد از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای با عنوان **کینازهای خانوادهٔ SRC** می‌باشد. c-SRC حاوی چندین دومین متفاوت می‌باشد. ۲ عدد از آنها **دومین‌های مشابه SRC نوع ۲** (SRC homology 2) (SH2) و **دومین‌های مشابه SRC نوع ۳** (SRC (SH3) homology 3) نام دارند که اتصال به سایر پروتئین‌های سیگنال‌رسان را میانجی‌گری می‌کنند. c-SRC همچنین حاوی یک دومین تیروزین کینازی کاتالیتیک و یک دومین لیپیدی اضافی در قسمت N- ترمینال خود است که اضافه‌شدن کووالانی مولکول میریستیک اسید به پروتئین را تسهیل می‌نماید. میریستات به قرارگیری کینازهای خانوادهٔ SRC در غشاء پلاسمایی کمک می‌نماید.

دومین‌های SH2 حدوداً متشکل از ۱۰۰ اسید آمینه می‌باشند که در یک ساختار فضایی ویژه‌ای پیچ خورده‌اند و به پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین در پروتئین‌های متنوعی متصل می‌شوند. در سیگنال رسانی پذیرندهٔ آنتی‌ژن، کینازهای خانوادهٔ SRC، واحدهای تیروزین موجود در موتیف‌های خاصی از دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های موجود در مجموعه پذیرنده را فسفریله می‌نمایند (بعداً شرح داده می‌شود). سپس این موتیف‌های فسفوتیروزین موجود در کمپلکس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی، به عنوان محل اتصال برای دومین‌های SH2 موجود در تیروزین کینازهای خانوادهٔ SYK به نام‌های SYK و ZAP70 بکار گرفته می‌شوند (شکل ۳-۷). به کارگیری SYK یا ZAP70 در کنار پذیرندهٔ آنتی‌ژنی از طریق برهم‌کنش اختصاصی دومین SH2 ـ فسفوتیروزین، یک مرحلهٔ کلیدی در القای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها با واسطهٔ آنتی‌ژن می‌باشد. دومین‌های SH3 نیز حدود ۱۰۰ اسید آمینه طول دارند و این دومین‌ها واسطه برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین از طریق اتصال به نواحی غنی از پرولین اما بدون فسفریله شدن، در پروتئین‌های خاصی می‌باشند. نوع دیگری از دومین چندواحدی، دومین شبه پلکسترین (pleckstrin homology (PH) domain) نامیده می‌شود که می‌تواند فسفولیپیدهای خاصی را شناسایی نماید. دومین‌های PH در تعدادی از مولکول‌های سیگنال رسان از جمله تیروزین کیناز BTK خانوادهٔ TEC، فسفاتیدیل اینوزیتول تری‌فسفات (PIP3) را شناسایی می‌نمایند. PIP3 یک بخش لیپیدی (lipid moiety) در قسمت داخلی غشاء



شکل ۴-۷. آداپتورهای منتخب که در فعال‌شدن لنفوسیت مشارکت می‌نمایند. در قسمت سمت چپ، LAT، یک پروتئین غشایی اینتگرال که به عنوان یک آداپتور عمل می‌نماید و دو آداپتور سیتوزولی GADS و SLP76 در یک سلول T غیرفعال نشان داده شده‌اند. در قسمت سمت راست، پس از فعال‌شدن سلول T، تیروزین LAT فسفوریله شده و PLCγ (که به طور همزمان به فسفولیپید غشایی فسفاتیدیل اینوزیتول تری‌فسفات یا PIP_3 متصل می‌شود) و آداپتور GADS فراخوانده می‌شود. هر دوی این مولکول فرا خوانده شده دارای دومین‌های SH2 می‌باشند. یک توالی غنی از اسید آمینه پرولین در SLP76 با یک دومین SH3 در GADS همراه می‌شود و SLP76 دارای تیروزین فسفوریله، VAV را فرا می‌خواند. LAT, Linker for activation of T cells; PH, pleckstrin homology; PLCγ, phospholipase Cγ; SH, SRC homology

پلاسمایی می‌باشد.

پروتئین‌های آداپتور به عنوان مراکز hubs مولکولی عمل می‌نمایند که به صورت فیزیکی به آنزیم‌های مختلفی متصل هستند و پیوستگی کمپلکس‌هایی از مولکول‌های سیگنال رسان را افزایش می‌دهند. آداپتورها ممکن است به شکل پروتئین‌های غشایی اینتگرال مانند LAT (شکل ۴-۷) باشند یا ممکن است پروتئین‌های سیتوزولی همچون BLNK، SLP76 و GADS باشند. یک آداپتور شاخص حاوی تعدادی دومین اختصاصی همچون دومین‌های درگیر با SH2 و SH3 (انواع بسیار زیادی از دومین‌های چندواحدی وجود دارند که در این جا به آنها اشاره

نمی‌شود) است که برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین را میانجی‌گری می‌نمایند. آداپتورها اغلب حاوی نواحی غنی از پرولین می‌باشند که می‌توانند به سایر پروتئین‌های دارای دومین‌های SH3 متصل شوند و همچنین آنها اغلب دارای واحدهای تیروزین هستند که توسط تیروزین کینازها فسفوریله شده و به عنوان محل قرارگیری (docking site) برای سایر مولکول‌های سیگنالینگ بکار گرفته می‌شوند. واحدهای اسید آمینه مجاور یک تیروزین فسفوریله شده، تعیین می‌کند که کدام یک از دومین‌های اختصاصی SH2 حاوی پروتئین به آن جایگاه متصل شود. برای مثال یک تیروزین کیناز آغاز کننده یا بالادست ممکن است یک موتیف YxxM (Y نشان دهندهٔ تیروزین، M نشان دهندهٔ متیونین و x نشان دهندهٔ هر نوع اسید آمینه‌ای است) را در یک پروتئین آداپتور فسفریله کند و این واقعه ممکن است اجازه اتصال به یک دومین SH2 در کیناز لیپیدی فسفاتیدیل اینوزیتول - ۳ کیناز (PI3-kinase) را بدهد. اما سایر پروتئین‌های دارای دومین‌های SH2 متفاوت (حتی اگر تفاوت جزئی باشد) که برای موتیف فسفریلهٔ YXXM اختصاصی نیستند را فراخوانی نمی‌کند. یک توالی غنی از پرولین در پروتئین آداپتور مشابه، ممکن است منجر به اتصال اختصاصی آن به دومین SH3 در یک تیروزین کیناز خاص شود. بنابراین فسفوریله‌شدن تیروزین آداپتور باعث قرارگیری یک تیروزین کیناز و PI3 - کیناز در مجاور یکدیگر شده، که این منجر به فسفوریله‌شدن و فعال‌شدن PI3 - کیناز خواهد شد. در نتیجه انتقال سیگنال می‌تواند به عنوان نوعی از پدیدهٔ شبکه اجتماعی (social networking) تشبیه شود. سیگنال نخستین (برای نمونه فسفوریله‌شدن تیروزین) باعث این می‌شود که پروتئین‌ها مجاور یکدیگر در مراکز معینی (آداپتورها) قرار گیرند و باعث فعال‌شدن آنزیم‌های خاصی شوند که در نهایت جایگیری هسته‌ای یا فعالیت فاکتورهای نسخه‌برداری پائین دست اختصاصی را تحت تأثیر قرار می‌دهند یا وقایع دیگر سلولی همچون پلی‌مریزه‌شدن اکتین را القاء می‌نمایند.

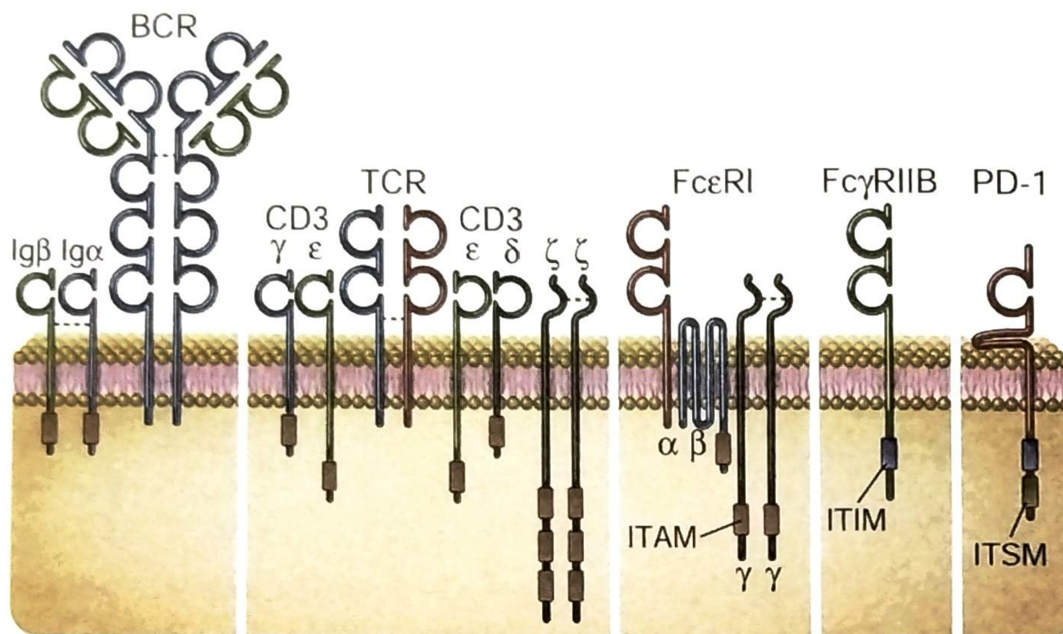
جداسازی فاز پروتئین‌های سیگنالینگ

یک اصل اساسی در انتقال سیگنال، تشکیل مجموعه‌هایی از مولکول‌های سیگنال‌رسان فعال شده است که در یک مرحلهٔ متفاوت از ماده، شبیه شکل گرفتن قطره روغن در آب، به قطرات کوچک تبدیل می‌شوند. پروتئین‌های جدا شده از فاز پس از آنکه به هم نزدیک شده و چگالی‌شان زیاد می‌شود، سیگنال‌ها را به طور مؤثر آغاز، تقویت و منتشر می‌کنند. جداسازی فاز امروزه به عنوان یک مکانیسم اساسی بیولوژیک شناخته می‌شود که در آن مولکول‌های فعال مجزا در یک فاز متفاوت از ساختارهای مجاور تشکیل دهندهٔ سلول مونتاژ می‌شوند. این فرایند در بسیاری از واکنش‌ها از جمله سیگنال‌رسانی و رونویسی اهمیت دارد اما محدود به آنها نیست. این پروسه همچنین در مونتاژ آداپتورها پس از سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ سلول T (TCR)، فعال‌شدن گیرنده‌های سیتوزولی برای اسیدهای نوکلئیک و شکل‌گیری اینفلامازوم‌ها دخالت دارد.

خانواده پذیرندهٔ ایمنی

پذیرنده‌های ایمنی، خانوادهٔ منحصر به فردی از مجموعه‌های پذیرنده‌ای می‌باشند که عمدتاً از پروتئین‌های غشایی اینتگرال ابرخانوادهٔ ایمونوگلبولین (Ig) تشکیل می‌شوند که در شناسایی لیگاند نقش دارند، این پروتئین‌ها همراه با سایر پروتئین‌های سیگنال رسان غشاگذر هستند که دارای موتیف‌های حاوی تیروزین در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند (شکل ۵-۷). اگرچه اجزاء سیگنال رسانی به طور کلی از پروتئین‌های دخیل در شناسایی لیگاند متمایز می‌باشند اما در تعداد اندکی از اعضاء خانواده، پذیرنده، متشکل از یک زنجیرهٔ منفرد می‌باشد که در آن دومین خارج سلولی دخیل در شناسایی لیگاند و دم سیتوپلاسمی حاوی واحدهای تیروزین است که در انتقال سیگنال مشارکت می‌نماید. به طور کلی پروتئین‌های سیگنال رسان خانوادهٔ پذیرنده ایمنی اغلب در مجاور تیروزین کینازهای غیرپذیرندهای خانوادهٔ SRC قرار دارند که دارای لنگرهای لیپیدی در انتهای N - ترمینال هستند و باعث اتصال آنها به قسمت داخلی غشاء پلاسمایی می‌شوند.

پروتئین‌های سیگنال رسان خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی حاوی یکی از سه نوع موتیف سیتوپلاسمی حاوی تیروزین می‌باشند، یکی موتیف فعال‌سازی و دیگری مهاری و نوع سوم، آنهایی که با توجه به نوع سلول و پذیرندهٔ خاص



شکل ۵-۷. اعضاء انتخابی خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی. پنج عضو انتخابی خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی ترسیم شده‌اند. به طور نمونه پذیرنده‌های ایمنی که سلول‌های ایمنی را فعال می‌نمایند دارای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی مجزا برای شناسایی و زنجیره‌های پلی‌پپتیدی همراه حاوی ITAM های سیتوزولی می‌باشند. نمونه‌های نشان داده شده شامل پذیرندهٔ سلول B (BCR)، پذیرندهٔ سلول T (TCR) و پذیرندهٔ با میل پیوندی بالا برای IgE (FcεRI) می‌باشند. پذیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی به طور معمول دارای موتیف‌های ITIM روی قسمت سیتوزولی زنجیره مشابه می‌باشند که از دومین خارج سلولی جهت شناسایی لیگاند استفاده می‌نماید. پذیرنده مهاری نشان داده شده، FcγRIIB روی سلول‌های B و سلول‌های میلوئید یافت می‌شود. رسپتور مهاری PD-1 روی سلول‌های T، همچنین دارای موتیف ITSM در دم سیتوزولی خود می‌باشد. Ig, Immunoglobulin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

ایمنی‌شان، هم فعالیت فعال‌کنندگی دارند و هم فعالیت مهاری (شکل ۵-۷ را ببینید). موتیف فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی **(immunoreceptor tyrosine-based activating motifs، ITAM ها)** درون پذیرنده‌های دخیل در فعال‌شدن سلول و پروتئین‌های مربوطه یافت می‌شوند و دارای توالی $YxxL/I(x)_{6-8}YxxL/I$ می‌باشند به طوری که Y نشان‌دهندهٔ اسید آمینه تیروزین، L نشان دهندهٔ لوسین، I نشان دهندهٔ ایزولوسین و x نشان دهندهٔ هر نوع اسید آمینه‌ای است. هر دو زیرواحد تیروزین موجود در موتیف‌های ITAM می‌توانند، توسط کینازهای خانوادهٔ SRC، زمانی که پذیرنده‌های ایمنی توسط لیگاندهایشان فعال می‌شوند، فسفوریله شوند. ITAM های دارای تیروزین فسفوریله SYK یا ZAP70 را فرا می‌خوانند. این تیروزین کینازها حاوی دومین‌های تکراری SH2 می‌باشند که هر کدام به یکی از دو موتیف فسفوریله YxxL/I در ITAM متصل می‌شوند. اتصال کیناز Syk یا ZAP70 به یک ITAM فسفریله شده باعث تغییر ساختار فضائی می‌شود که کیناز را فعال کرده، منجر به وقایع سیگنال‌رسانی اضافی می‌شود که موجب فعال‌شدن سلول ایمنی می‌شود. برخی از پذیرنده‌های ایمنی، پاسخ‌های سلولی را مهار می‌نمایند و زنجیره‌های سیگنال رسان این پذیرنده‌ها دارای موتیف حاوی تیروزین که تا حدودی متفاوت می‌باشند که به نام **موتیف‌های مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif، ITIM)** نامیده می‌شوند؛ این موتیف‌ها دارای توالی محافظت شده V/L/IxYxxL می‌باشند که V نشان دهندهٔ والین است. ITIM های فسفوریله شده، تیروزین فسفاتازها یا لیپیداینوزیتول فسفاتازها را به کار می‌گیرند که آنزیم‌هایی

هستند که واحدهای فسفات را از بخش‌های فسفوتیروزین یا از برخی لیپید فسفات‌ها برمی‌دارند و در نتیجه فعال‌شدن پذیرندهٔ ایمنی براساس ITAM را ضعیف می‌نمایند. پذیرنده‌های خاصی حاوی یک موتیف سیتوزولی به نام **ITSM** (Immunoreceptor tyrosine-based switch motif) هستند که دارای توالی محافظت شده TXYXXV/I می‌باشند. همان‌گونه که در مورد ITSM موجود در دم سیتوپلاسمی PD-1 دیده می‌شود، این موتیف گاهی می‌تواند به صورت مهاری عمل کرده و دومین SH2 حاوی تیروزین فسفاتاز را فراخوانی کند. به این موتیف، موتیف سوئیچ گفته می‌شود زیرا در برخی از پذیرنده‌ها (برای مثال خانوادهٔ SLAM) این موتیف می‌تواند بین اتصال به تیروزین فسفاتاز SHP2 و اتصال به تیروزین کینازها نظیر FYN، بسته به وجود یا عدم وجود مولکول آداپتوری به نام (SLAM-associated protein) SAP سوئیچ نماید. از این رو، ITSM می‌تواند هر دو عملکرد مهاری و فعالی را میانجی‌گری کند.

اعضاء خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی شامل پذیرنده‌های آنتی‌ژنی روی هر دو سلول B و T، پذیرندهٔ Fc روی سلول‌های B، سلول‌های میلوئیدی و ماست‌سل‌ها و پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری روی سلول‌های NK، B و T می‌باشند (شکل ۵-۷). پروتئین‌های شناسایی کننده بسیاری از پذیرنده‌های فعال کننده در سیستم ایمنی، فاقد موتیف‌های سیگنال‌رسانی در دم سیتوزولی خود می‌باشند اما با تشکیل تجمعاتی در حضور پروتئین‌های حاوی ITAM، به انتقال سیگنال به واسطهٔ تجمعات شکل گرفته کمک می‌کنند. این پروتئین‌های سیگنال‌رسان شامل زنجیرهٔ زتا (ζ) و پروتئین‌های CD3 مجموعه پذیرندهٔ سلول T (TCR)، پروتئین‌های Igα و Igβ همراه با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در سلول‌های B و اجزاء چندین پذیرندهٔ Fc و پذیرندهٔ فعال‌کنندهٔ NKG2D روی سلول‌های NK می‌باشند (فصل ۴ را ببینید). چندین پذیرنده مهاری شامل CD22 روی سلول‌های B، FcγRIIB روی سلول‌های B و سایر سلول‌ها و چندین پذیرنده مهاری سلول NK می‌باشند که حاوی ITIM در دومین‌های سیتوپلاسمی هستند. رسپتور مهاری PD-1 در سلول‌های T حاوی موتیف‌های ITSM و ITIM در دم خود می‌باشند.

ویژگی‌های عمومی سیگنال‌رسانی در پذیرنده‌های آنتی‌ژن

انتقال سیگنال در پایین‌دست پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و T با ترتیب مشابهی از وقایع، مشخص می‌شوند، که شامل موارد زیر می‌باشد:

- اتصال پذیرنده به لیگاند باعث تجمع پذیرنده‌ها توسط لیگاندهای چندظرفیتی شده و منجر به فعال‌شدن کیناز خانوادهٔ SRC همراه خواهد شد. در برخی موارد، یک کیناز SRC با پذیرنده و پروتئین‌های مرتبط با آن مجاور می‌گردد. اتصال پذیرنده به لیگاند همچنین القاکنندهٔ بازشدن تاخوردگی (unfolding) دم سیتوپلاسمی زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی می‌شود که جزئی از پذیرنده می‌باشد. این تغییر شکل فضایی به واحدهای تیروزین از قبل مخفی شده موتیف ITAM سیتوزولی، این اجازه را می‌دهد تا جهت فسفریله‌شدن توسط کیناز خانواده SRC در دسترس قرار بگیرند.
- کیناز خانوادهٔ SRC فعال، تیروزین‌های در دسترس را در ITAM های پروتئین‌های سیگنال رسان که جزئی از مجموعه پذیرنده می‌باشند، فسفوریله می‌نماید.
- دو تیروزین فسفوریله در یک ITAM منفرد، توسط کینازهای SRC و یا ZAP70 از طریق دومین‌های تکراری SH2 شناسایی می‌شوند. هر یک از دومین‌ها به یک فسفوتیروزین ITAM متصل می‌شوند.
- فراخوانی SYK یا ZAP70 به ITAM فسفوریله شده، باعث فعال‌شدن این تیروزین کیناز و سپس فسفوریله‌شدن تیروزین موجود در چندین پروتئین آداپتور و آنزیم‌های فعال‌کنندهٔ مسیرهای سیگنال‌رسان مشخصی در پائین دست پذیرنده ایمنی می‌شود.

این ترتیب وقایع بعداً با جزئیات بیشتر در مفهوم سیگنال رسانی پذیرندهٔ سلول T و B در این فصل شرح داده می‌شود.

تغییرات در قدرت سیگنال‌رسانی TCR و BCR پاسخ‌های لنفوسیت‌ها را در طی تکامل و فعال‌شدن آنها تحت تأثیر قرار می‌دهد. به عبارت دیگر حضور تعداد متفاوت از مولکول‌های سیگنال رسان فعال القاءشده توسط

پذیرنده‌های متصل شده به آنتی‌ژن، به طرق مختلف توسط لنفوسیت‌ها تفسیر می‌شود. برای مثال، در طی تکامل لنفوسیت‌ها، سیگنال‌رسانی ضعیف پذیرندهٔ آنتی‌ژن جهت بقای کلون‌های دارای پذیرندهٔ عملکردی (گزینش مثبت) و سیگنال‌رسانی قوی جهت القای آپوپتوز در کلون‌های دارای پذیرنده‌های خودواکنشگر (گزینش منفی) ضروری می‌باشد. در لنفوسیت‌های بالغ، معمولاً سیگنال‌رسانی قوی منجر به گسترش کلون و تمایز لنفوسیت‌های بکر و کسب عملکردهای مربوط به دفاع میزبان به واسطه لنفوسیت‌های مجری می‌گردد.

سیگنال رسانی پذیرنده آنتی‌ژنی توسط سه مکانیسم که مخصوص این دسته از پذیرنده‌ها می‌باشند، تعدیل و تنظیم می‌شود. برخی از مکانیسم‌ها شرح داده شده‌اند.

- ***استفاده پیش‌رونده از ITAM.*** یکی از راه‌های احتمالی که مقادیر خروجی سیگنال توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی تغییر می‌کند، فسفوریله‌شدن تعداد متفاوتی از تیروزین‌های ITAM پس از اشغال پذیرنده است. کمپلکس TCR دارای ۶ زنجیرهٔ سیگنال رسان و ۱۰ عدد ITAM می‌باشد و تعداد بیشتری از ITAM ها زمانی که آنتی‌ژن قویتر و طولانی‌تر به TCR متصل شود، ممکن است فسفریله شوند. در نتیجه تعداد ITAM های فسفوریله شده یک تفسیر سیتوزولی از قدرت آنتی‌ژنی است که به TCR متصل می‌شود و میل پیوندی آنتی‌ژن می‌تواند طبیعت پاسخ سلولی را تحت تأثیر قرار دهد. BCR فقط دارای دو ITAM است اما به دلیل این که این تعداد هنگامی که چندین پروتئین پذیرنده توسط آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی اتصال متقاطع می‌یابد، افزایش می‌یابد، لذا میزان اتصال متقاطع توسط آنتی‌ژن‌ها، تعداد ITAM هایی که مورد استفاده قرار می‌گیرند را تعیین می‌نماید؛ در نتیجه پاسخ‌های متفاوتی در مقابل آنتی‌ژن‌های با میل‌های پیوندی و ظرفیت‌های متفاوت، تولید می‌شود.
- ***افزایش فعال‌شدن سلولی توسط کمک پذیرنده‌ها.*** ***کمک پذیرنده (coreceptor)***، یک پروتئین سیگنال رسان غشاءگذر بر روی یک لنفوسیت می‌باشد که فعال‌شدن پذیرنده آنتی‌ژنی را از طریق اتصال همزمان به کمپلکس آنتی‌ژنی مشابه شناسایی شده توسط پذیرندهٔ آنتی‌ژنی، تسهیل می‌نماید. کمک پذیرنده آنزیم‌های سیگنال‌رسان متصل به دم سیتوپلاسمی خود را فرا می‌خواند و در نتیجه می‌توانند فسفوریلاسیون ITAM و فعال‌شدن پذیرنده آنتی‌ژن را زمانی که آنتی‌ژن، کمک‌پذیرنده را در مجاورت پذیرنده آنتی‌ژن قرار می‌دهد، تسهیل نماید. کمک پذیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های T، همان پروتئین‌های CD4 و CD8 می‌باشند که دو زیردهٔ مجزا از نظر عملکرد هستند. پذیرنده نوع ۲ کمپلمان (CR2/CD21) یک کمک پذیرنده بر روی سلول‌های B می‌باشد (فصل ۱۲ را ببینید).
- ***تعدیل سیگنال رسانی از طریق پذیرنده‌های مهاری.*** مهمترین **پذیرنده‌های مهاری** در سلول‌های T شامل CTLA-4 و PD-1 می‌باشند، در حالی که پذیرنده‌های مهاری مهم در سلول‌های B از میان سایر پذیرنده‌ها، CD22 و FcγRIIB می‌باشند. نقش این مهارکننده‌ها بعداً در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

علاوه بر این، سیگنال‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در برخی شرایط، با سیگنال‌های حاصل از پروتئین‌هایی به نام **پذیرنده‌های کمک تحریکی** (costimulatory receptor) همکاری می‌نمایند و سطح دیگری از کنترل را به روند فعال‌شدن لنفوسیت اضافه می‌کنند. این روند برای فعال‌شدن سلول T به بهترین حالت مستندسازی شده است. پذیرنده‌های کمک تحریکی به اصطلاح «سیگنال دوم» را برای لنفوسیت‌ها فراهم می‌نمایند (شناسایی آنتی‌ژن سیگنال اول می‌باشد) و تضمین می‌نماید که پاسخ‌های ایمنی در شرایط بهینه، توسط پاتوژن‌های عفونی و مواد شبه میکروب القاء شود که عوامل القاء کننده و فعال کننده کمک محرک‌ها هستند (شکل ۱۹-۴ و ۳-۹ را ببینید). برخلاف کمک پذیرنده‌ها (coreceptor)، پذیرنده‌های کمک تحریکی به همان آنتی‌ژن‌هایی که توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی شناسایی می‌شود، متصل نمی‌شوند؛ بلکه عمدتاً به لیگاندهایی کاملاً متمایز در سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن متصل می‌شوند که توسط عوامل پاتوژن و سایر تهدیدات بالقوه خطرناک القاء می‌گردند. سیگنال‌های خروجی در پایین

دست پذیرنده‌های کمک تحریکی با سیگنال‌های حاصل از پذیرندهٔ آنتی‌ژن همکاری کرده تا لنفوسیت‌ها به طور کامل فعال شوند. پذیرندهٔ کمک تحریکی شاخص روی سلول‌های T، CD28 است که زمانی فعال می‌گردد که به مولکول‌های کمک تحریکی B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) بیان شده روی سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن (APC) متصل شوند (فصل ۹ را ببینید).

بحث پیرامون اصول کلی سیگنال‌رسانی در سیستم ایمنی، زمینه را برای بررسی جزئیات بیشتر مسیرهای اختصاصی در سلول‌های B و T توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و سایر محرک‌ها، فراهم می‌سازد.

کمپلکس پذیرنده سلول T و سیگنال رسانی سلول T

TCR در اوایل دهه ۱۹۸۰، تقریباً همزمان با تعریف ساختار مولکول‌های MHC متصل به پپتید، که لیگاندهای سلول T می‌باشند، کشف شد (فصل ۶ را ببینید). روش‌های مورد استفاده در شناسایی پروتئین‌های TCR و ژن‌های کد کننده آن بر پایه فرضیه شباهت آنها به پروتئین‌ها و ژن‌های ایمونوگلبولین متکی بودند. ما اکنون می‌دانیم که TCRها مشابه آنتی‌بادی‌ها هستند اما تفاوت‌های مهمی بین این دو نوع از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی وجود دارد (جدول ۱-۷).

پذیرنده آنتی‌ژنی سلول T

پذیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ و CTLهای $CD8^+$ محدود به MHC، شامل هترودایمری از دو زنجیره پلی‌پپتیدی غشاءگذر به نام‌های TCR α و β می‌باشند که از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی کووالان بین واحدهای سیستئین خارج سلولی به همدیگر متصل شده‌اند (شکل ۶-۷). سلول‌های T بارز کنندهٔ این نوع از TCR، سلول‌های $T\alpha\beta$ نامیده می‌شوند. نوع دیگری از TCR که کمتر رایج می‌باشد از زنجیره‌های TCR γ و δ تشکیل شده است و سلول‌هایی که این TCR بر سطحشان بارز می‌شود سلول‌های $T\gamma\delta$ نام دارند. هر زنجیره α و هر زنجیره TCR β شامل یک دومین متغیر (V) شبه ـ Ig در انتهای آمینی، یک دومین ثابت (C) شبه ـ Ig، یک ناحیهٔ غشاء گذر هیدروفوبیک و یک ناحیه کوتاه سیتوپلاسمی می‌باشد.

بنابراین، بخش خارج سلولی هترودایمر TCR $\alpha\beta$ دارای تشابه ساختاری با قطعه اتصال به آنتی‌ژن (Fab) یک مولکول Ig است که از مناطق V و C زنجیره سبک و منطقهٔ V و اولین منطقهٔ C زنجیره سنگین تشکیل شده است (فصل ۵ را ببینید).

نواحی V زنجیره‌های α و TCR β شامل توالی‌های اسید آمینه‌ای کوتاهی هستند که در TCRهای مختلف با هم متفاوتند و تشکیل‌دهندهٔ مناطق بسیار متغیر و یا نواحی شاخص‌های ـ مکمل (CDRs) می‌باشند. سه CDR زنجیره α در مجاورت سه منطقه مشابه در زنجیره β قرار گرفته و بخشی از TCR را که به صورت اختصاصی، کمپلکس پپتید ـ MHC را شناسایی می‌کند، تشکیل می‌دهند (شکل ۷-۷). هر زنجیره TCR، همانند زنجیره‌های سبک و سنگین Ig به وسیلهٔ چندین قطعه ژنی کد می‌شوند که در طی بلوغ لنفوسیت‌های T، بهم متصل می‌گردند (فصل ۸ را ببینید).

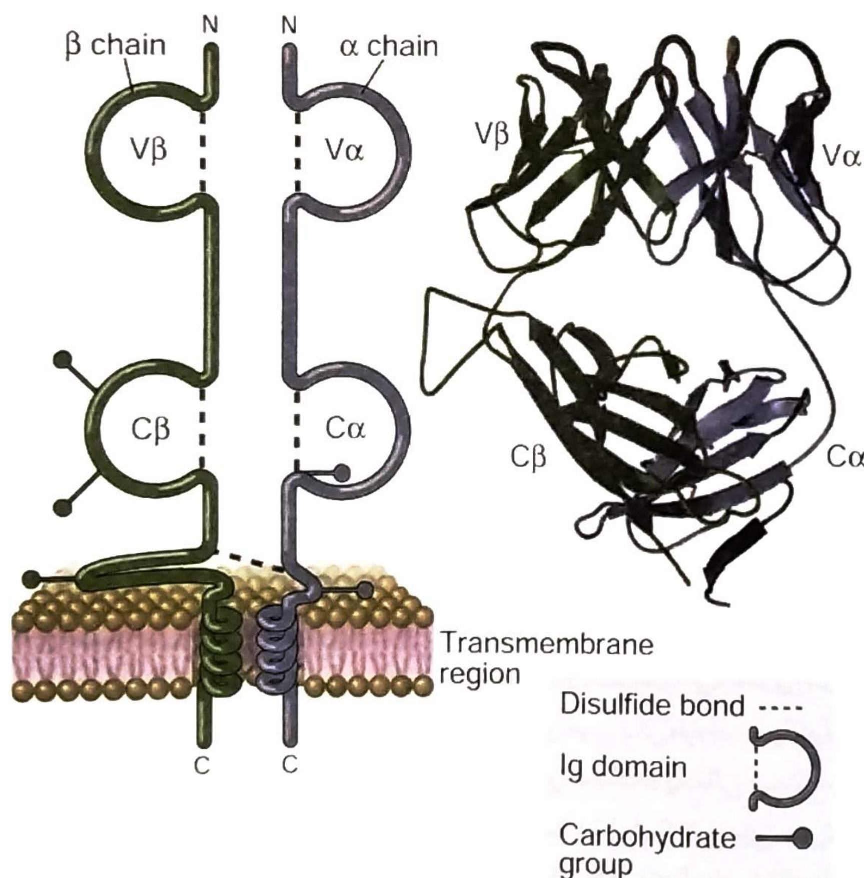
نواحی C هر دو زنجیره α و β منتهی به یک ناحیهٔ لولای کوتاه متشکل از واحدهای سیستئین می‌شوند که در تشکیل پیوند دی‌سولفیدی جهت اتصال دو زنجیره شرکت می‌کنند. به دنبال هر ناحیهٔ لولا، یک بخش غشاگذر هیدروفوبیک و دم‌های سیتوپلاسمی به طول ۱۲-۵ اسیدآمینه در انتهای کربوکسی قرار دارد. همانند IgM غشایی بر سطح سلول‌های B (جلوتر توضیح داده می‌شود)، این نواحی سیتوپلاسمی نیز کوتاه‌تر از آن هستند که بتوانند سیگنال‌ها را انتقال دهند و بنابراین سایر پروتئین‌های دارای موتیف ITAM که همراه TCR می‌باشند جهت انتقال سیگنال کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژنی عمل می‌نمایند.

پروتئین‌های CD3 و ζ به صورت غیرکووالان با هترودایمر TCR $\alpha\beta$ برای تشکیل کمپلکس TCR همراه می‌شوند و هنگام شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR، این پروتئین‌های همراه، سیگنال‌هایی را انتقال می‌دهند که منجر به فعال‌شدن سلول T می‌شوند. اجزای کمپلکس TCR در شکل ۸-۷ نشان داده شده است. پروتئین‌های CD3 و زنجیره ζ در تمام سلول‌های T بدون توجه به ویژگی آنها مشابه هستند که با نقش آنها در انتقال سیگنال و عدم دخالت آنها در شناسایی آنتی‌ژن سازگار می‌باشد. همچنین پروتئین‌های CD3 و ζ برای بروز سطحی کمپلکس پذیرنده کامل روی سلول‌های T ضروری می‌باشند.

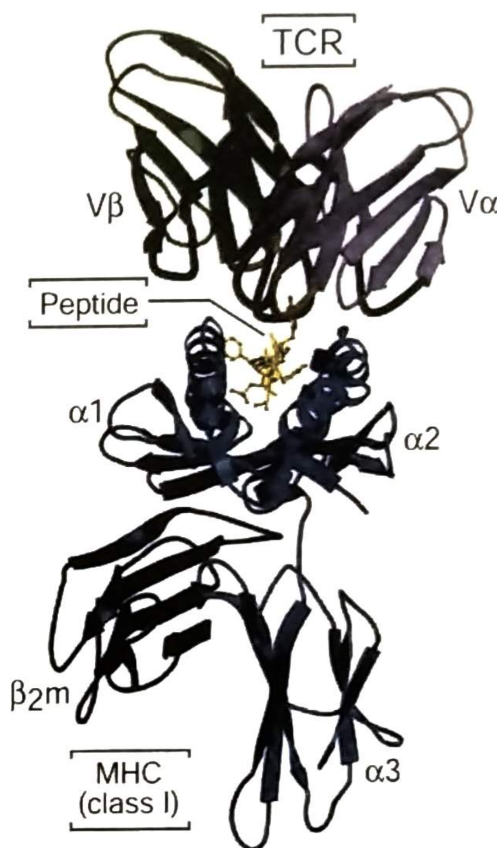
جدول ۱-۷. ویژگی‌های پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت

	پذیرندهٔ سلول T (TCR)	ایمونوگلبولین (Ig)
اجزاء	زنجیره‌های α و β (معمولی‌ترین فرم TCR)	زنجیره‌های سنگین و سبک
تعداد دومین‌های Ig	یک دومین V و یک دومین C در هر زنجیره	زنجیرهٔ سنگین: یک دومین V، سه یا چهار دومین C زنجیره سبک: یک دومین V و یک دومین C
تعداد CDRهایی که در اتصال به آنتی‌ژن نقش دارند	شش عدد (سه عدد در هر زنجیره	شش عدد (سه عدد در هر زنجیره)
مولکولهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال همراه	CD3 و ζ	$Ig\alpha$ و $Ig\beta$
میل پیوندی برای آنتی‌ژن (K_d)	$۱۰^{-۵}-۱۰^{-۷}M$	$۱۰^{-۷}-۱۰^{-۱۱}M$
تغییرات پس از فعال‌شدن سلولی		
تولید فرم ترشحی	خیر	بلی
ایزوتایپ سوئیچینگ	خیر	بلی
موتاسیون‌های سوماتیک	خیر	بلی

CDRs, complementarity-determining regions



شکل ۶-۷. ساختار پذیرنده سلول T. تصویر شماتیک TCR $\alpha\beta$ (سمت چپ) نشان می‌دهد که دومین‌های یک TCR معمول، اختصاصی کمپلکس پپتید ـ MHC می‌باشند. بخش اتصال به آنتی‌ژن TCR به وسیلهٔ دومین‌های $V\alpha$ و $V\beta$ تشکیل می‌شود. تصویر روبانی (سمت راست)، ساختار بخش خارج سلولی یک TCR را نشان می‌دهد که به وسیلهٔ کریستالوگرافی اشعه X مشخص شده است. لوپ‌های بسیار متغیر که جایگاه اتصال به پپتید ـ MHC را تشکیل می‌دهند، در قسمت بالا هستند. Ig, immunoglobulin



شکل ۷-۷. اتصال TCR به یک کمپلکس پپتید - MHC. دومین‌های V یک TCR نشان داده شده‌اند که با یک مولکول MHC کلاس I انسان (HLA-A2) که پپتیدهای ویروسی (به رنگ زرد) را عرضه می‌کنند، وارد واکنش می‌شوند. تصویر بالا ساختمان کمپلکس سه مولکولی پپتید - MHC-TCR که با روش کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است را از روبرو نشان می‌دهد. TCR, T cell receptor

پروتئین‌های γ، δ و ε CD3 مشابه یکدیگر می‌باشند. نواحی خارج سلولی انتهای آمینی هر یک از زنجیره‌های γ، δ و ε در CD3 دارای یک دومین منفرد شبه Ig است، در نتیجه این سه پروتئین عضوی از ابرخانوادهٔ Ig می‌باشند. قطعات غشاءگذر هر سه زنجیره CD3 و زنجیرهٔ ζ دارای یک واحد اسید آمینه اسید آسپارتیک با بار منفی می‌باشند که به واحدهای با بار مثبت لیزین و آرژنین دومین‌های غشاءگذر زنجیره‌های α و β TCR متصل می‌شوند لذا TCR، CD3 و ζ به صورت یک کمپلکس با یکدیگر مرتبط می‌باشند. هر کمپلکس TCR دارای یک هترودیمر TCR $\alpha\beta$ همراه با یک هترودیمر $\gamma\varepsilon$ از CD3، یک هترودیمر $\delta\varepsilon$ از CD3 و یک هومودیمر $\zeta\zeta$ که به صورت کووالان توسط پیوند دی‌سولفید به یکدیگر متصل شده‌اند، می‌باشد.

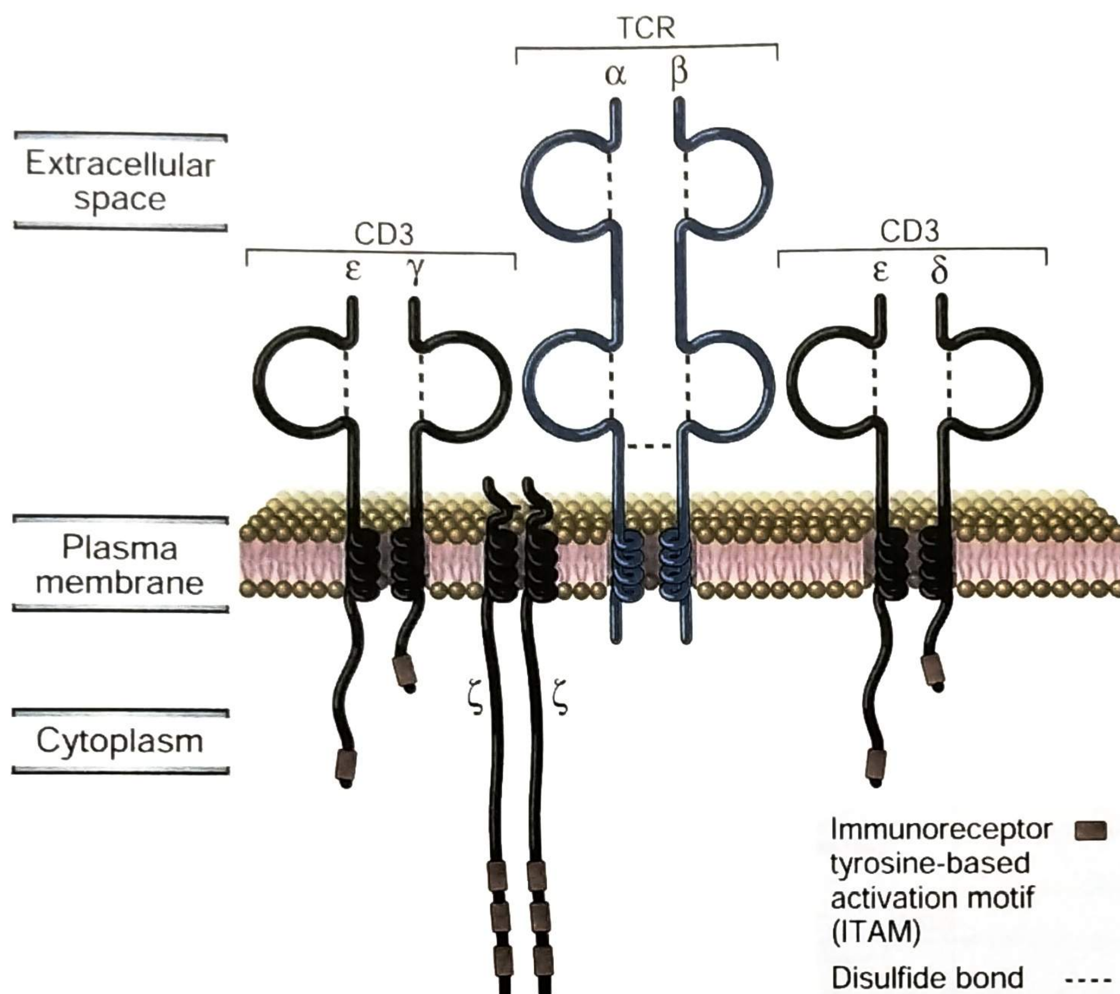
طول دومین‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های γ، δ و ε CD3 از ۴۴ تا ۸۱ اسید آمینه متغیر است و هر یک از این دومین‌ها دارای یک ITAM می‌باشد. زنجیره ζ از یک منطقه خارج سلولی کوتاه با ۹ اسید آمینه، یک منطقه غشاءگذر شامل یک واحد اسیدآسپارتیک با بار منفی (مشابه با زنجیره‌های CD3) و یک منطقه سیتوپلاسمی طویل (۱۱۳ اسید آمینه) که حاوی سه ITAM می‌باشد، تشکیل شده است. زنجیره ζ معمولاً به صورت هومودایمر بارز می‌شود و همچنین با پذیرنده‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال بر روی لنفوسیت‌های دیگر غیر از سلول‌های T نظیر پذیرنده $Fc\gamma$ ($Fc\gamma RIII$) موجود بر روی سلول‌های NK نیز همراه می‌باشد.

اشغال TCR توسط لیگاندهای پپتید - MHC باعث تجمع کمک پذیرنده‌ها با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و فسفوریله‌شدن واحدهای تیروزین ITAM در پروتئین‌های CD3 و ζ می‌شود. به علاوه، شناسایی کمپلکس پپتید- MHC توسط TCR احتمالاً باعث القای تغییرات فضایی در TCR می‌گردد که ITAMهای همراه با CD3 یا زنجیره‌های ζ متصل به پذیرنده را در دسترس قرار می‌دهد تا توسط کینازهای خانوادهٔ SRC فسفوریله شوند.

علاوه بر کمپلکس TCR، سلول‌های T چندین پروتئین دیگر را بارز می‌کنند که به شناسایی لیگاندهایی بر روی سلول‌های APC می‌پردازند و نقش‌های مهمی در پاسخ‌های سلول T ایفا می‌کنند (شکل ۹-۷).

نقش کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 در فعال‌شدن سلول T

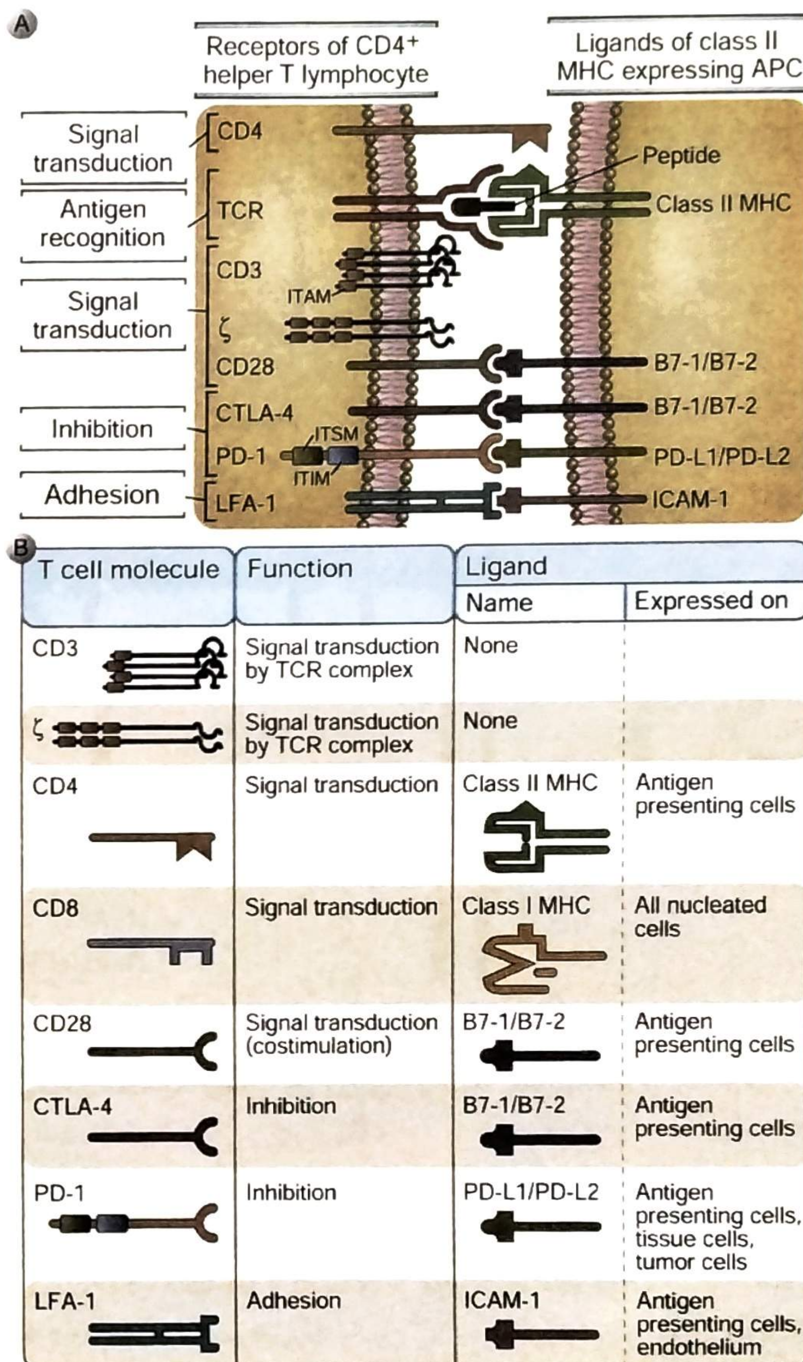
CD4 و CD8 کمک پذیرنده‌های سلول T هستند که به نواحی غیر پلی‌مورف مولکول‌های MHC اتصال می‌یابند و سیگنال‌رسانی کمپلکس TCR را در حین فعال‌شدن سلول T تسهیل می‌نمایند (شکل ۹-۷ را ببینید). سلول‌های T $\alpha\beta$ بالغ، CD4 یا CD8 را بروز می‌دهند اما نه هر دوی آنها را. CD4 و CD8 به ترتیب با مولکول‌های MHC کلاس II و کلاس I واکنش متقابل می‌دهند و مسئول محدودیت این کلاس‌های سلول T به MHC کلاس I یا II می‌باشند (فصل ۶ را ببینید).



شکل ۸-۷. اجزای کمپلکس TCR. کمپلکس TCR در سلول‌های T محدود به MHC حاوی $\alpha\beta$ TCR می‌باشد که به صورت غیرکووالان به پروتئین‌های CD3 و زنجیره ζ متصل شده است. ارتباطات این پروتئین‌ها به وسیلهٔ اسید آمینه‌های باردار در مناطق غشاءگذر آنها، صورت می‌گیرد (نشان داده نشده است).

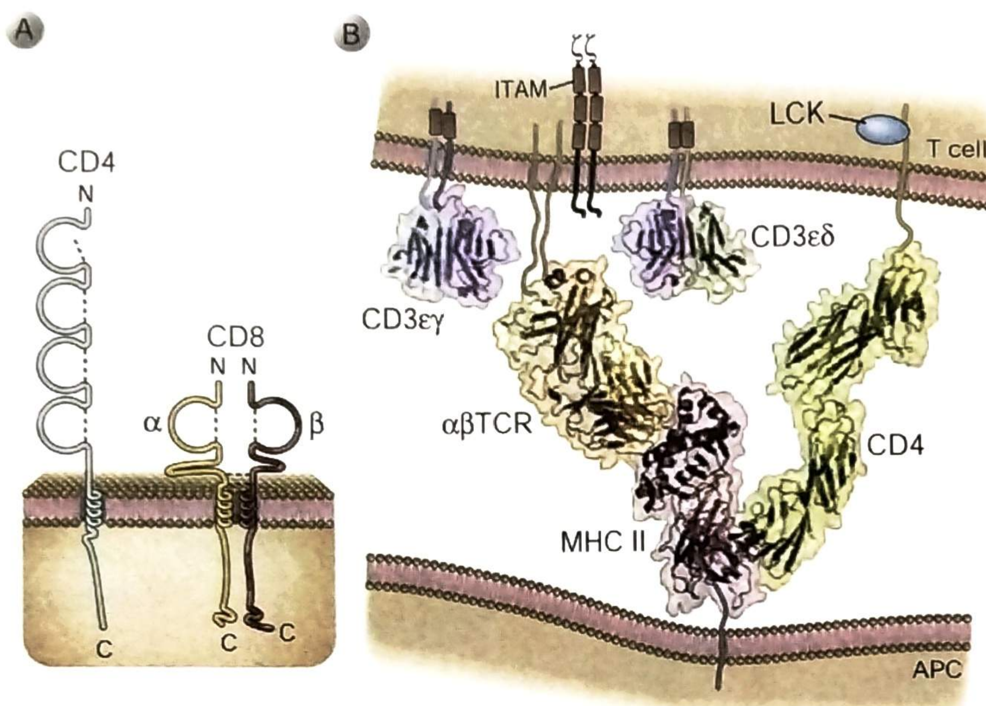
CD4 و CD8 گلیکوپروتئین‌های غشاءگذر از اعضای ابرخانوادهٔ Ig هستند (شکل ۱۰-۷). CD4 به صورت یک منومر بر سطح سلول‌های T محیطی و تیموسیت‌ها و نیز با سطوح کمتر بر سطح فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و برخی سلول‌های دندریتیک بارز می‌گردد. CD4 دارای چهار دومین خارج سلولی شبه ـ Ig، یک ناحیهٔ غشاءگذر هیدروفوبیک و یک دم سیتوپلاسمی شدیداً بازی با طول ۳۸ اسید آمینه می‌باشد. پروتئین CD4 از طریق دو دومین شبه- Ig انتهای آمینی خود به دو دومین غیر پلی‌مورف α_2 و β_2 از مولکول MHC کلاس II متصل می‌شود. ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) از CD4 به عنوان یک پذیرنده برای ورود به لنفوسیت‌های T و سایر سلول‌های ایمنی بارز کننده این مولکول استفاده می‌کند (فصل ۲۱ را ببینید).

اکثر مولکول‌های CD8 هترودایمرهائی متشکل از دو زنجیره مرتبط با هم به نام‌های CD8α و CD8β هستند که با پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند (شکل ۱۰-۷ را ببینید). هر دو زنجیره α و β از یک دومین منفرد Ig خارج سلولی، یک ناحیه غشاءگذر هیدروفوبیک و یک دم سیتوپلاسمی شدیداً بازی با طولی در حدود ۲۵ اسید آمینه تشکیل شده است. سلول‌های T فعال مانند سلول‌های T$\gamma\delta$ می‌توانند همودایمرهای CD8$\alpha\alpha$ را بیان کنند. دومین Ig CD8 عمدتاً به دومین غیرپلی‌مورف $\alpha3$ مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شود و همچنین با قطعات دومین α_2 و β_2 میکروگلبولین نیز میانکنش دارد.



T cell molecule	Function	Ligand Name	Ligand Expressed on
CD3	Signal transduction by TCR complex	None	
ζ	Signal transduction by TCR complex	None	
CD4	Signal transduction	Class II MHC	Antigen presenting cells
CD8	Signal transduction	Class I MHC	All nucleated cells
CD28	Signal transduction (costimulation)	B7-1/B7-2	Antigen presenting cells
CTLA-4	Inhibition	B7-1/B7-2	Antigen presenting cells
PD-1	Inhibition	PD-L1/PD-L2	Antigen presenting cells, tissue cells, tumor cells
LFA-1	Adhesion	ICAM-1	Antigen presenting cells, endothelium

شکل ۹-۷. جفت‌های لیگاند ـ پذیرنده دخیل در فعال‌شدن سلول T. **A.** مولکول‌های سطحی اصلی سلول‌های $T\ CD4^+$ دخیل در پاسخگویی این سلول‌ها (پذیرنده‌ها) و مولکول‌های روی APC ها (لیگاندها) شناسایی شونده توسط پذیرنده‌ها نشان داده شده است. سلول‌های $T\ CD8^+$ نیز به طور مشابه از اکثر این مولکول‌ها استفاده می‌نمایند به جز این که TCR مجموعه پپتید ـ MHC کلاس I را شناسایی می‌نماید و کمک محرک، CD8 می‌باشد که MHC کلاس I را شناسایی می‌کند. موتیف‌های ITAM نواحی از پروتئین‌های سیگنال‌رسان می‌باشند که در واحدهای تیروزین فسفوریله، جایگاه‌های قرارگیری (docking site) برای سایر مولکول‌های سیگنال‌رسان می‌شوند. CD3 از سه زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی به نام‌های γ و δ و ε تشکیل شده است که در اشکال دوتایی ($\gamma\varepsilon$ و $\delta\varepsilon$) سازماندهی شده‌اند (همان طور که در شکل ۸-۷ نشان داده شده است). برخی پذیرنده‌های مهاری نظیر PD1 به علاوهٔ موتیف‌های "Switch" (ITSM)، حاوی Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIMs) سیتوپلاسمی می‌باشند. **B.** مولکول‌های مهم سلول‌های T که در فعال یا مهارکردن پاسخ‌ها به آنتی‌ژن شرکت می‌کنند، اما پذیرندهٔ آنتی‌ژنی محسوب نمی‌شوند، خلاصه شده‌اند. APC، سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن؛ CTLA-4، آنتی‌ژن ۴ لنفوسیت T سلول‌کش؛ ICAM-1، مولکول چسبان بین سلولی ۱؛ LFA-1، آنتی‌ژن مرتبط با عملکرد لکوسیتی ۱؛ PD-1، مرگ برنامه‌ریزی شده- ۱؛ PDL1/2 لیگاندهای ۱ و ۲ مرگ برنامه‌ریزی شده؛ MHC، کمپلکس سازگاری بافتی اصلی؛ TCR، گیرنده سلول T.

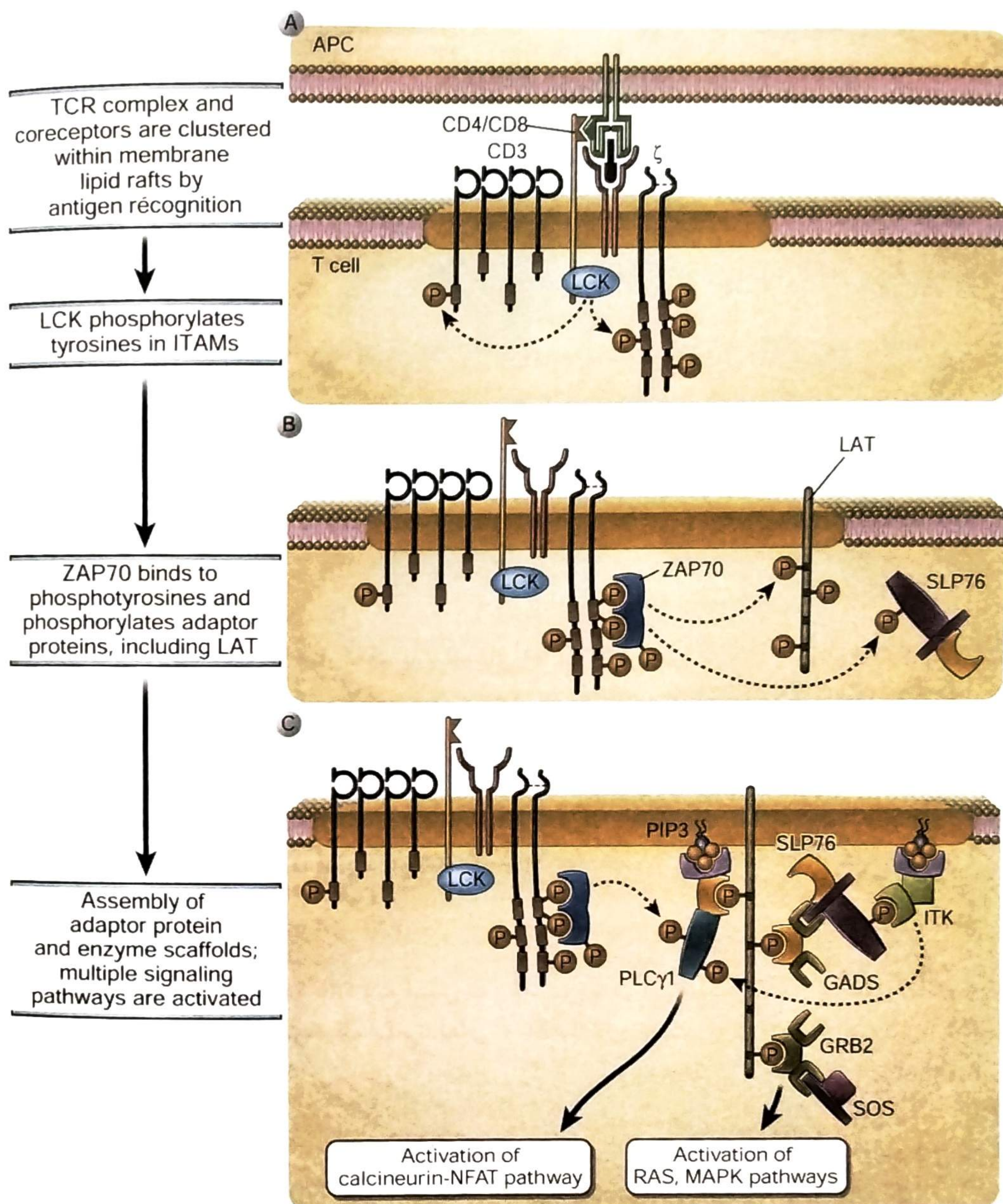


شکل ۱۰-۷. نمای شماتیک ساختار کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8. A. پروتئین CD4، یک‌مونومر اینتگرال غشایی است که از ۴ دومین Ig خارج سلولی، یک دومین غشاء گذر و یک دم سیتوپلاسمی تشکیل می‌شود. پروتئین CD8 یا به صورت هترودایمر اینتگرال غشایی $\alpha\beta$ با پیوندی‌سولفیدی و یا به صورت هومودایمر $\alpha\alpha$ با پیوندی‌سولفیدی (نشان داده نشده است) می‌باشد. هر زنجیره یک دومین Ig خارج سلولی دارد. **B.** CD4 روی سلول‌های T به همراه یک قطعه ثابت هترودایمر MHC کلاس II روی سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژنی که با پذیرندهٔ سلول T روی همان سلول T واکنش می‌دهد. توجه کنید که قطعات سیتوپلاسمی در دومولکول CD4 و CD8 و زنجیره زتا که به صورت شماتیک نمایش داده شده است می‌توانند با LCK همراه گردند. ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif

کینازهای LCK از خانوادهٔ SRC به صورت غیرکووالان به دم‌های سیتوپلاسمی کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 متصل می‌شوند. توانایی دومین‌های خارج سلولی این کمک پذیرنده‌ها در اتصال به مولکول‌های MHC روی سلول‌های APC، باعث کشیدن این پروتئین‌ها به نزدیکی TCRای که با همان کمپلکس پپتید- MHC بر سطح APC واکنش می‌دهد، می‌گردند. در نتیجه بر روی سمت سیتوزولی غشاء، LCK در مجاورت نزدیک با ITAM ها در پروتئین‌های CD3 و ζ آورده می‌شود. سپس LCK بنیان‌های تیروزین در این ITAMها را فسفریله می‌نماید بنابراین فراخوانی‌های بعدی و فعال‌شدن تیروزین کیناز ZAP70 تسهیل می‌گردد. توجه داشته باشید که LCK به هر دو کمک پذیرندهٔ CD4 و CD8 متصل می‌شود و قبل از برخورد با آنتی‌ژن همواره فعال می‌باشد. سایر پروتئین‌های موجود در کمپلکس TCR یعنی CD3 و ζ دارای ITAMهایی هستند که در ابتدا نیاز است قبل از فراخوانی کیناز، فسفریله شوند. در نتیجه کمک پذیرنده برای شروع سیگنال‌رسانی پس از شناسایی کمپلکس پپتید- MHC، زودرس‌ترین فعالیت آنزیماتیک را راه‌اندازی می‌کند. بنیان‌های تیروزین را در این ITAM ها فسفوریله می‌نماید، در نتیجه فراخوانی بعدی و فعال‌شدن تیروزین کیناز ZAP70 را تسهیل می‌نماید.

فعال‌شدن تیروزین کینازها و یک لیپید کیناز در طی فعال‌شدن سلول T

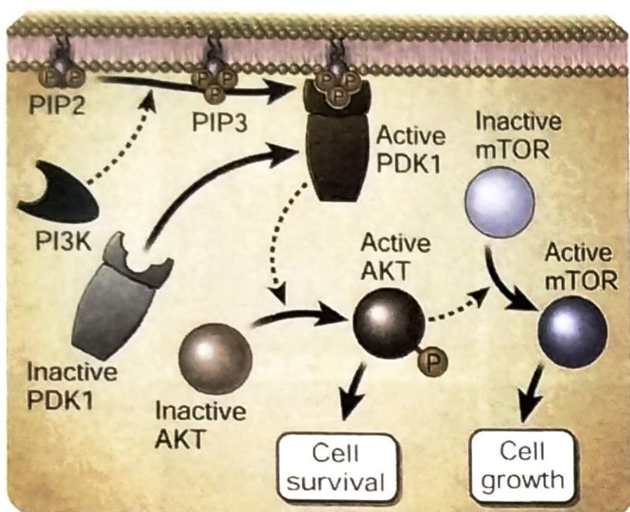
فسفوریله‌شدن پروتئین‌ها و لیپیدها نقش مرکزی در انتقال سیگنال‌ها از مجموعه TCR و کمک پذیرنده‌ها ایفاء می‌نماید. در عرض چند ثانیه پس از اشغال TCR،



شکل ۱۱-۷. وقایع ابتدایی فسفریلاسیون تیروزین در فعال‌شدن سلول T. به دنبال شناسایی آنتی‌ژن، تجمع کمپلکس‌های TCR و کمک‌پذیرنده‌ها (در این مورد CD4)، روی می‌دهد. LCK مرتبط با CD4 فعال می‌شود و تیروزین‌های ITAMهای زنجیره‌های CD3 و ζ را فسفریله می‌کند (A). ZAP70 به فسفوتیروزین‌های زنجیره‌های ζ متصل‌شده و خودش فسفریله و فعال می‌شود (شکل، یک مولکول ZAP70 را در اتصال با دو فسفوتیروزین یک ITAM در زنجیره ζ نشان می‌دهد، اما احتمالاً شروع یک پاسخ سلول T نیاز به هم پیوستن مولکول‌های ZAP70 متعدد در دو زنجیره ζ مشابه زنجیره‌های CD3 دارد). سپس، ZAP70 فعال تیروزین‌های مولکول‌های آداپتور مختلف نظیر LAT را فسفریله می‌کند (B). آداپتورها محل‌های قرارگیری (docking sites) برای آنزیم‌های سلولی نظیر PLCγ1 و فاکتورهای مبادله کننده هستند که RAS و سایر پروتئین‌های کوچک G بالادست کینازهای MAP را فعال می‌کنند (C) و این آنزیم‌ها، پاسخ‌های سلولی مختلف را فعال می‌کنند. GDP: گوانوزین دی‌فسفات، GTP: گوانوزین تری‌فسفات، ITAM: موتیف فعال‌کننده ایمنی بر مبنای تیروزین، PLCγ1: فسفولیپاز- Cγ1، MAPK: پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن.

LCK، ITAMهـای مـوجود در CD3 و زنـجیره‌های ζ را فسفریله می‌کند (شکل ۱۱-۷). ITAMهای دارای تیروزین فسفوریله در زنجیرهٔ ζ، "محل‌های قـرارگیری" (docking sites) برای تیروزین کیناز خـانوادهٔ SYK بـه نـام **ZAP70**، ([ZAP70] ζ-associated protein of 70kD) هســتند. ZAP70 دارای دو دومین SH2 می‌باشد که قادر به اتصال به فسفوتیروزین‌های ITAM هستند. همان طور که قبلاً بحث شد، هر یک از ITAMها دو واحد تیروزین دارد و هـر دوی اینها باید فسفریله شوند تا به صورت یک محل قرارگیری برای یک مولکول ZAP70 عمل کنند. ZAP70 متصل‌شده به عنوان یک سوبسترا برای LCK مجاور بعد از شـناسایی آنــتی‌ژن تــوسط TCR عـمل مـی‌کند و LCK واحـدهای تیروزین خاصی از ZAP70 را فسفوریله می‌نماید. بنابراین ZAP70 فعالیت تـیروزین کـینازی خـود را کسب مـی‌کند و ســپس قــادر بـه فسـفریلاسیون تـعدادی از مـولکول‌های سیتوپلاسمی انتقال‌دهنده سـیگنال مـی‌باشد. یک آسـتانه بحرانی از فـعالیت ZAP70 مـمکن است قـبل از ایـن کـه رویدادهای انتقال سیگنال بعدی فعال شوند، مورد نیاز باشد و این آستانه با به کارگیری مولکول‌های ZAP70 متعدد بـه ITAMهای فسفریله‌شده روی زنجیره‌های ζ و روی دم‌های CD3 تأمین می‌شود.

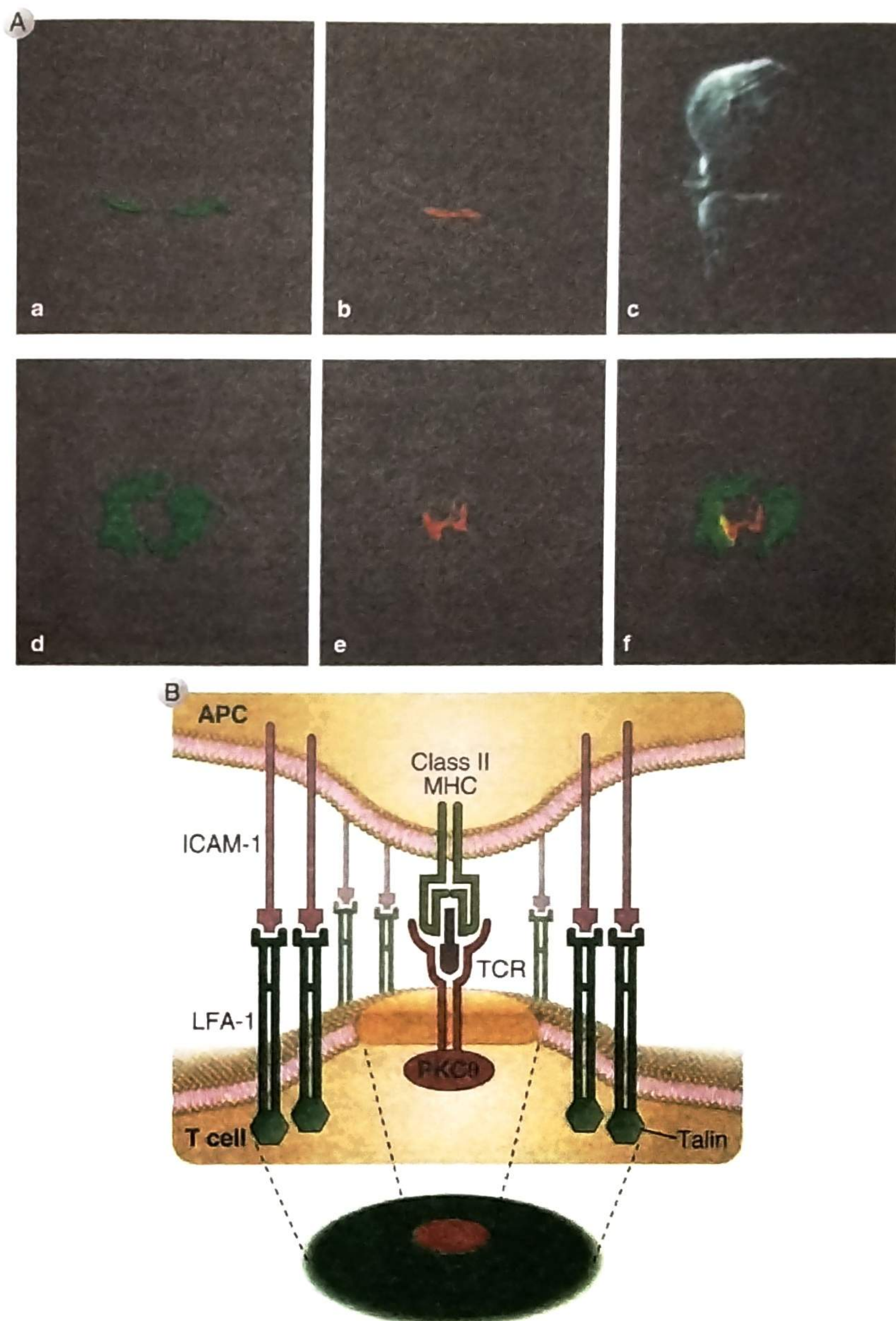
مســیر سـیگنال رسـان دیگـر در سـلولهای T، شـامل فعال‌شدن **PI3 ـ کیناز** است (شکل ۱۲-۷). این آنـزیم بـه پروتئین‌های آداپتور همراه کمپلکس TCR فراخوانده می‌شود و فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات (PIP-2) واقـع شـده در سطح داخلی غشاء پلاسمایی را جـهت تـولید فسـفاتیدیل ایــنوزیتول تــری‌فسفات (PIP3) فســفریله مـی‌کند. پـروتئین‌های سـیگنال رسـان ویـژه‌ای در سـیتوزول دارای دومین‌های PH خاصی می‌باشند کـه دارای مـیل پـیوندی برای PIP3 هستند و در نتیجه پروتئین‌های دارای دومین PH می‌توانند به درون غشاء سلولی، تنها زمانی که PIP3 تولید می‌شود، متصل شـوند. نـمونه‌هایی از پـروتئین‌های حـاوی دومین PH شامل تیروزین کینازهای خانوادهٔ TEC همچون ITK در سلول‌های T و BTK در سـلول‌های B و هـمچنین فســـفولیپاز $C\gamma_1$ ($PLC\gamma_1$) کــه آنــزیم کـلیدی مسـیر سیگنال‌رسانی کلسیم در سلول‌های T است، می‌باشند. یک کیناز وابسته به PIP3 دیگر، PDK1 (یک سرین- ترئونین کیناز) است که برای فسفوریله و فعال‌شدن یک کیناز پائین دست به نام AKT مورد نیاز است. AKT فعال شده اهداف مهمی را فسفریله می‌نماید و به افـزایش سـنتز پـروتئین و همچنین متابولیسم کمک می‌کند که همگی منجر به رشد و بقای سلول می‌گردد. AKT یک سرین/ ترئونین کیناز دیگر به نام mTOR (mechanistic target of rapamycin) که به عنوان کنترل کنندهٔ سنتز پروتئین و رشد سلول مطرح است، را فعال می‌نماید. AKT همچنین از چـندین مسـیر شـامل غیرفعال کردن پروتئین‌های پیش‌آپوپتوز و افزایش تـولید و فعال‌شدن پروتئین‌های ضد آپوپتوز خانوادهٔ BCL-2، بـقای سلول‌ها را افزایش می‌دهد.



شکل ۱۲-۷. نقش PI3 ـ کیناز در پاسخ‌های سلول T.
PIP3 غشائی تولید شده توسط PI3K، PDK1 را فعال می‌نماید که کیناز Akt را فسفوریله و فعال می‌نماید، که به نوبه خود مولکول‌های هدف پائین دست را که در بقاء دخیل می‌باشند، فسفوریله مـی‌کند. mTOR: هـدف مکانیسمی راپامایسین، PDK1: کیناز وابسته به فسفاتیدیل اینوزیتول-۱، PI3K: فسفاتیدیل اینوزیتول- ۳ کیناز، PIP2: فسفاتیدیل- اینوزیتول بیس‌فسفات، PIP3: فسفاتیدیل- اینوزیتول تری‌فسفات.

فراخوانی و تغییر پروتئین‌های آداپتور

ZAP70 فعال شده، چندین پروتئین آداپتور را فسفریله مـی‌کند که سـپس ایـن پـروتئین‌های آداپتور را قـادر می‌سازد به مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال متصل



شکل ۱۳-۷. سیناپس ایمونولوژیک. A. این شکل دو نما از سیناپس ایمونولوژیک در یک کونژوگه سلول APC-T (که به صورت یک تصویر Nomarski در پانل c نشان داده شده است) را نشان می‌دهد. تالین که پروتئینی است که به دم سیتوپلاسمی اینتگرین LFA-1 متصل می‌شود با یک آنتی‌بادی نشاندار شده با رنگ فلورسنت سبز مشخص شده و PKC-θ که به کمپلکس TCR متصل می‌شود با آنتی‌بادی کونژوگه با رنگ فلورسنت قرمز مشخص شده است. در پانل‌های a و b که نشان‌دهندهٔ یک برش نوری دو بعدی از محل تماس سلولی در محور x-y است، قرارگیری مرکزی PKC-θ و قرارگرفتن تالین در محیط، هر دو در سلول T، مشخص است. در پانل‌های d تا f نمای سه‌بعدی کل ناحیه تماس دو سلول در طول محور x-z نشان داده شده است. دقت کنید که در این شکل‌ها نیز PKC-θ در مرکز قرار دارد و تالین در محیط تجمع یافته است. **B**. شکل شماتیک سیناپس که تالین و LFA-1 را در p-SMAC (سبز) و PKC-θ و TCR را در c-SMAC (قرمز) نشان می‌دهد. APC, antigen-presenting cell; ICAM-1, intercelular adhesion molcule 1; MHC, major histocompatiblity complex; TCR, T cell receptor

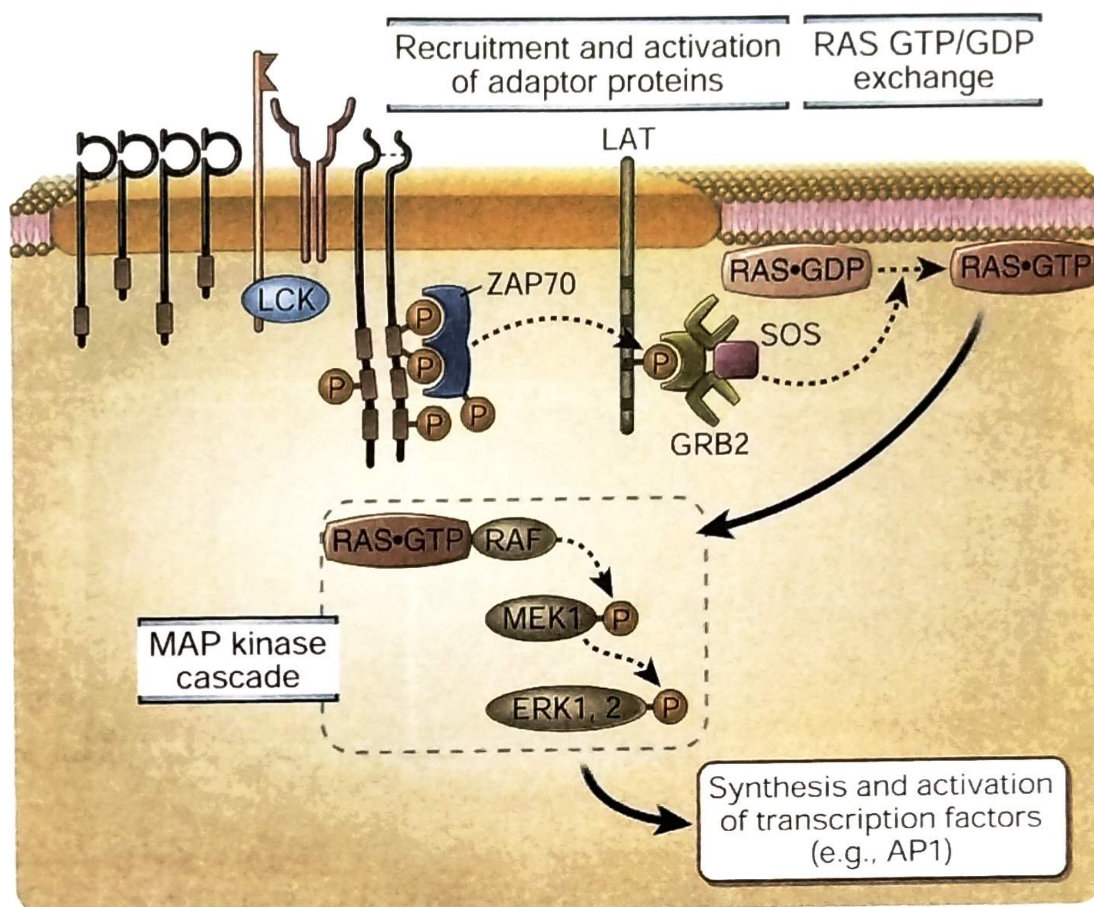
شوند (شکل ۱۱-۷ را نگاه کنید). رویداد کلیدی اولیه در فعال‌شدن سلول T، فسفریلاسیون تیروزین پروتئین‌های آداپتور همچون LAT و SLP76 توسط ZAP70 می‌باشد. LAT و SLP76 فسفریله شده به طور مستقیم به PLCγ1 اتصال می‌یابد (بعداً شرح داده می‌شود) و به کارگیری پروتئین‌های آداپتور دیگر نظیر SLP76، GADS و GRB2 را به مجموعهٔ TCR و پروتئین‌های همراه با TCR که گاهی اوقات سیگنالوزوم (signalosome) نامیده می‌شود را هماهنگ می‌کند. بنابراین، LAT اجزای پایین دستی مسیرهای انتقال سیگنال TCR را در مجاور فعال‌کننده‌های بالادست قرار می‌دهد. از آنجایی که عمل بیشتر این آداپتورها وابسته به فسفریلاسیون تیروزین آنها توسط ZAP70 فعال می‌باشد، تنها شناسایی آنتی‌ژن (محرک فیزیولوژیک برای فعال‌شدن ZAP70) آغازگر مسیرهای انتقال سیگنال است که منجر به پاسخ‌های عملکردی سلول T می‌شوند.

تشکیل سیناپس ایمونولوژیک

زمانی که کمپلکس TCR، پپتیدهای همراه با MHC را بر سطح یک APC شناسایی می‌کنند، تعداد زیادی از پروتئینهای سطحی سلول T و مولکولهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال درون سلولی به سرعت به طرف ناحیهٔ تماس سلول APC-T حرکت می‌کنند (شکل ۱۳-۷). این ناحیهٔ تماس فیزیکی بین سلول T و APC یک ساختمان شبه چشم گاو (bull's eye) را ایجاد می‌کند که **سیناپس ایمونولوژیک** (immunological synapse) یا مجموعهٔ فعال‌سازی فوق‌مولکولی (supramolecular activation cluster [SMAC]) نامیده می‌شود. مولکولهای سلول T که به طرف مرکز سیناپس حرکت می‌کنند، شامل کمپلکس TCR (TCR، CD3 و زنجیره‌های ζ)، کمک‌پذیرنده‌های CD4 یا CD8، پذیرنده‌های کمک محرک‌ها (نظیر CD28) و آنزیمهایی نظیر PKC-θ و پروتئین‌های آداپتور همراه شده با دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های غشاءگذر می‌باشند. در این ناحیه از سیناپس که c-SMAC (یعنی بخش مرکزی SMAC) نامیده می‌شود، فاصله بین غشاهای پلاسمایی سلول T و APC حدود ۱۵ نانومتر می‌باشد. اینتگرین‌ها در پیرامون سیناپس باقی می‌مانند و باعث پایداری اتصال سلول T به APC می‌شوند و بخش محیطی SMAC را تشکیل می‌دهد که p-SMAC نامیده می‌شود. در این قسمت خارجی از سیناپس فاصله دو غشاء حدود ۴۰ نانومتر می‌باشد. تعداد زیادی از مولکول‌های سیگنال‌رسان موجود در سیناپس‌ها، در نواحی از غشای پلاسمایی قرار می‌گیرند که از نظر محتوای لیپیدی با بقیهٔ قسمتهای غشای سلولی فرق دارند و lipid raftها یا میکرودومین‌های غنی از گلیکولیپید نامیده می‌شوند. سیگنال رسانی TCR و پذیرنده‌های کمک محرک در این raftها آغاز شده و سیگنال‌رسانی باعث آغاز بازآرایی اسکلت سلولی می‌شود که منجر به ادغام raftها و تشکیل سیناپس ایمونولوژیک می‌شود.

سیناپس‌های ایمونولوژیک می‌توانند در طی فعال‌شدن سلول‌های T و بعد از آن چندین عملکرد داشته باشند.

- سیناپس یک تماس پایدار بین یک سلول T اختصاصی آنتی‌ژن و یک APC بارزکننده آنتی‌ژن تشکیل می‌دهد و جایگاهی برای تجمع اجزاء سیگنال رسان سلول T از جمله کمپلکس TCR، کمک پذیرنده‌ها، پذیرنده‌های کمک‌محرک و آداپتورها می‌باشد. اگرچه انتقال برخی سیگنال‌ها از طریق TCR قبل از تشکیل سیناپس آغاز می‌شود و برای تشکیل سیناپس مورد نیاز می‌باشد، ولی سیناپس ایمنی سطح منحصر به فردی را برای تحریک TCR فراهم می‌کند. فعال‌شدن سلول T نیازمند فائق‌آمدن بر دو مشکل است: میل پیوندی عموماً کم TCRها برای لیگاندهای پپتید ـ MHC و حضور تعداد کم مولکولهای MHC عرضه کننده یک پپتید بر سطح یک APC. سیناپس محلی است که درگیرشدن مکرر TCRها می‌تواند توسط این تعداد کم کمپلکس‌های پپتید ـ MHC موجود بر سطح APC در آن تداوم یابد و در نتیجه سیگنال‌رسانی طولانی و مؤثر سلول‌های T تسهیل می‌گردد.
- سیناپس انتقال اختصاصی محتوای گرانول‌های ترشحی و سایتوکاین‌ها را از سلول T به APC ها یا اهدافی که در تماس با سلول T هستند، تضمین می‌نماید. انتقال هدفمند گرانول‌های ترشحی که حاوی پرفورین و گرانزیم‌ها هستند از CTL ها به سلول‌های هدف در سیناپس روی می‌دهد (فصل ۱۱ را ببینید). به طور مشابه، واکنش‌های متقابل CD40-CD40L با تجمع



شکل ۱۴-۷. مسیر RAS-MAP کیناز در فعال‌شدن سلول T. ZAP70 که در پی شناسایی آنتی‌ژن فعال شده است، پروتئین‌های آداپتور همراه غشاء (همچون LAT) را فسفوریله می‌نماید و سپس به آداپتور دیگری به نام GRB2 متصل می‌شود که یک جایگاه قرارگیری برای فاکتور مبادله کننده SOS GTP/GDP فراهم می‌نماید. SOS RAS-GDP را به RAS-GTP تبدیل می‌کند. RAS-GTP یک آبشار از آنزیم‌ها را فعال می‌نماید که سرانجام باعث فعال‌شدن MAP کیناز ERK می‌شود. یک مسیر وابسته به RAC موازی، MAP کیناز فعال دیگری به نام JNK تولید می‌نماید (نشان داده نشده است). AP1, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphospate; MAP, mitogen-activated protein

این مولکول‌ها بر سطح سلول‌های T و APC در ناحیه سیناپس ایمونولوژیک تسهیل می‌گردد. همچنین بعضی از سایتوکاین‌ها نیز به صورت هدایت شده در شکاف سیناپسی ترشح می‌شوند و از آنجا سایتوکاین‌ها به صورت ترجیحی به سلولی که در حال عرضه کردن آنتی‌ژن به لنفوسیت T است تحویل داده می‌شوند. این حالت، این اطمینان را ایجاد می‌کند که سایتوکاین‌ها فقط روی سلول‌های شناسایی کنندهٔ آنتی‌ژن‌های بیگانه (نظیر میکروب‌ها) اثر کنند، زیرا این سلول‌ها هستند که برای کشتن یا حذف آنتی‌ژن‌های بیگانه نیاز به فعال‌شدن دارند.

- سیناپس، به خصوص ناحیهٔ c-SMAC، می‌تواند محل مهمی برای turnover مولکول‌های سیگنال‌رسان، عمدتاً از طریق یوبیکوئیتینه‌شدن و انتقال به اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌های انتهایی باشد. این تجزیه پروتئین‌های سیگنال‌رسان می‌تواند در خاتمهٔ فعال‌شدن سلول‌های T نقش داشته باشد که بعداً شرح داده می‌شود.

مسیرهای انتقال سیگنال MAP کیناز در لنفوسیت‌های T

پروتئین‌های کوچک متصل شونده به نوکلئوتید گوانین (پروتئین‌های G) فعال‌شده به واسطه شناسایی آنتی‌ژن

حداقل سه MAP کیناز (Mitogen-activated protein kinase) را تحریک می‌نمایند که به نوبهٔ خود فاکتورهای نسخه‌برداری مجزایی را فعال می‌نمایند. پروتئین‌های G در پاسخ‌های فعال‌شدن متنوعی در انواع مختلف سلول‌ها دخیل هستند. دو عضو اصلی از این خانواده که در پائین‌دست TCR فعال می‌شوند، RAS و RAC می‌باشند. هر کدام یک جزء متفاوت یا مجموعه‌های متفاوتی از فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال می‌نمایند و با همدیگر تعداد زیادی از پاسخ‌های سلولی در سلول‌های T را میانجی‌گری می‌نمایند.

- مسیر **RAS** در سلول‌های T پس از اتصال TCR آغاز می‌شود و به فعال‌شدن Extracellular ERK (Receptor-activated kinase)، که یک عضو برجستهٔ خانواده MAP کیناز می‌باشد، و نهایتاً نیز باعث فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌شود، می‌انجامد (شکل ۱۴-۷). RAS با غشای پلاسمایی از طریق پیوند کووالان با لیپیدها اتصال ضعیفی برقرار می‌کند. در شکل غیر فعال، جایگاه اتصال به نوکلئوتید گوانین RAS توسط گوانوزین دی‌فسفات (GDP) اشغال شده است. با فعال‌شدن سلول GDP متصل شده با گوانوزین تری‌فسفات (GTP) جا به جا می‌شود، RAS یکسری تغییرات فضایی پیدا می‌کند و می‌تواند آنزیمهای سلولی مختلف را فراخوانی یا فعال نماید که مهمترین آنها RAF می‌باشد. فعال‌شدن RAS از طریق مبادلهٔ GDP/GTP در پاسخ به اشغال‌شدن انواع مختلف پذیرنده‌ها در جمعیت‌های گوناگون سلولی نظیر کمپلکس TCR در سلولهای T دیده می‌شود. پروتئین‌های RAS موتاسیون نیافته، GTPase های فعال می‌باشند که GTP متصل به RAS را به GDP تبدیل می‌نمایند، در نتیجه RAS به شکل طبیعی خود، شکل غیرفعال، باز می‌گردد. پروتئین‌های موتاسیون‌یافتهٔ RAS که به طور ذاتی فعال هستند (یعنی در شکل فضایی به طور پایدار متصل به GTP می‌باشند زیرا عمدتاً فعالیت GTPase خود را از دست می‌دهند) به ترانسفورماسیون نئوپلاستیک انواع بسیاری از سلول‌ها کمک می‌نمایند.
مکانیسم فعال‌شدن RAS در سلول‌های T با دخالت پروتئین‌های آداپتور LAT و GRB2 می‌باشد. زمانی که LAT در محل تجمع TCR توسط ZAP70 فسفریله می‌شود، به عنوان محل قرارگیری برای دومین SH_2 GRB2 عمل می‌کند. GRB2 بعد از اتصال به LAT، فاکتور مبادله‌گر RAS GTP/GDP به نام SOS را به طرف غشاء پلاسمایی فرا می‌خواند. SOS تعویض GDP با GTP را در RAS کاتالیز می‌کند و ایجاد RAS متصل به GTP می‌کند (به صورت RAS.GTP نوشته می‌شود) که سپس یک آبشار MAP کیناز متشکل از سه کیناز را آغاز می‌نماید. RAS.GTP به طور مستقیم یک کیناز با عنوان RAF را که اولین کیناز در این آبشار می‌باشد، فعال می‌کند. سپس RAF یک کیناز با ویژگی دوگانه به نام MEK-1 را فسفریله و فعال می‌کند که به نوبه خود باعث فسفوریلاسیون سومین کیناز در این آبشار به نام ERK بر روی واحدهای ترئونین و تیروزین نزدیک به یکدیگر می‌شود. ERK یک MAP کیناز و MEK-1 یک کیناز MAP کیناز نامیده می‌شود (کینازی که یک MAP کیناز را فعال می‌کند). ERK فعال شده به هسته منتقل می‌شود و پروتئینی به نام ElK را فسفریله می‌کند و ElK فسفریله‌شده نسخه‌برداری از FOS را که یک جزء از فاکتور نسخه‌برداری AP-1 (activation protein 1) است، تحریک می‌کند.
- همراه با فعال‌شدن RAS از طریق به کارگیری GRB2 و SOS، آداپتورها توسط کینازهای متصل به TCR فسفریله می‌شوند و ضمناً پروتئین مبادله‌گر GTP/GDP به نام **VAV** را فراخوانی و فعال می‌کنند که خود بر روی یک G پروتئین به نام **RAC** عمل می‌کند (شکل ۱۴-۷ را ببینید). RAC.GTP تولید شده یک آبشار آنزیمی MAP کیناز موازی را آغاز می‌کند که منجر به فعال‌شدن MAP کیناز دیگری به نام JNK (c-JUN N-termianl kianse) می‌شود. JNK گاهی اوقات به نام پروتئین کیناز فعال‌شده با استرس (stress-activated protein kinase [SAP]) نیز نامیده می‌شود زیرا در بسیاری از سلول‌ها توسط اشکال مختلف محرک‌های زیان‌آور فعال می‌شود. JNK فعال‌شده، سپس JUN را فسفریله می‌کند که دومین جزء فاکتور نسخه‌برداری AP-1 است. علاوه بر ERK و

JNK، سومین عضو خانوادهٔ MAP کیناز، p38 است که به وسیلهٔ RAC.GTP فعال‌شده و به نوبهٔ خود فاکتورهای نسخه‌برداری گوناگونی را فعال می‌کند. RAC.GTP سازمان‌یابی مجدد اسکلت سلولی را نیز القاء می‌کند و ممکن است در تجمع کمپلکس‌های TCR، کمک‌پذیرنده‌ها و سایر مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال در سیناپس نقش داشته باشد.

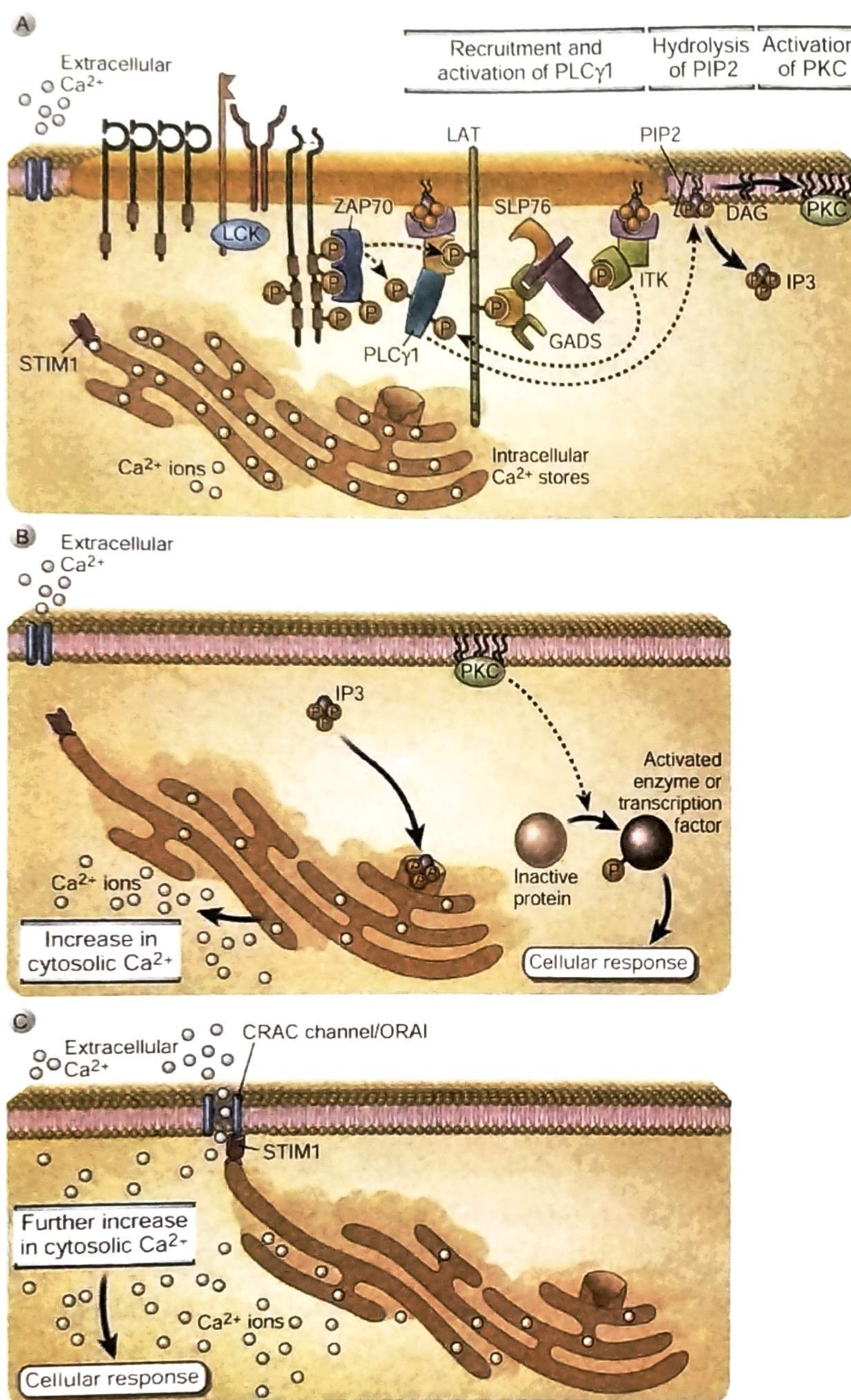
فعالیت‌های ERK و JNK نهایتاً به وسیلهٔ فعالیت پروتئین تیروزین/ ترەاونین فسفاتازها با ویژگی دوگانه، خاموش می‌شود. این فسفاتازها توسط خود ERK و JNK القاء و یا فعال می‌شوند و با یک مکانیسم فیدبک منفی به فعال‌شدن سلول T خاتمه می‌دهند.

مسیرهای انتقال سیگنال با واسطهٔ کلسیم ـ و PKC در لنفوسیت‌های T

انتقال سیگنال از طریق TCR به فعال‌شدن ایزوفرم γ1 آنزیم فسفولیپاز C (PLCγ1) می‌انجامد و محصولات هیدرولیز لیپیدهای غشایی با واسطهٔ PLCγ1، رخدادهای سیگنال‌رسانی بیشتری را فعال می‌نمایند که فاکتورهای نسخه‌برداری ویژه‌ای را در سلول‌های T القاء می‌کنند (شکل ۱۵-۷). خیلی زود پس از تحریک TCR، ریشه‌های تیروزین موجود در آداپتورهای LAT و SLP76 توسط ZAP70 فسفریله شده و یک مجموعه را در داخل غشاء پلاسمایی شکل می‌دهند. همزمان، PIP3 کیناز در داخل غشای پلاسمایی PIP3 تولید کرده و به فراخوانی کینازهای خانوادهٔ TEC نظیر ITK و همچنین PLCγ1 (هر دو آنزیم دارای دومین pH می‌باشند و لذا می‌توانند به PIP3 متصل شوند) می‌پردازد. این آنزیم‌ها همچنین حاوی دومین‌های SH2 هستند که به آنها اجازه می‌دهد به ریشه‌های تیروزین فسفریله شده در کمپلکس LAT/SLP76 متصل شوند و اینجاست که ITK، PLCγ1 را فسفریله و فعال می‌کند. PLCγ1 فعال‌شده، هیدرولیز فسفولیپید غشای پلاسمایی فسفاتیدیل اینوزیتول ۴، ۵- بی‌فسفات (PIP_2) را کاتالیز می‌کند و دو محصول شکسته‌شده از PIP_2 به نام‌های اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری‌فسفات (IP_3) (قند محلول سه فسفاته) و دی‌آسیل‌گلسیرول (DAG) متصل به غشاء را تولید می‌نماید. IP3 و DAG دو مسیر مجزای انتقال سیگنال را در سلول‌های T فعال می‌کنند.

IP_3 یک افزایش سریع در کلسیم آزاد سیتوزولی پس از فعال‌شدن سلول T، ایجاد می‌کند. IP_3 از سیتوزول به شبکهٔ اندوپلاسمیک صاف انتشار می‌یابد و در آنجا به پذیرندهٔ خود، یک کانال کلسیم با دریچهٔ لیگاندی، متصل شده و آزادشدن ذخایر کلسیم مخفی شده در غشاء را تحریک می‌کند. به عنوان یک نتیجه، غلظت یون کلسیم آزاد سیتوزولی افزایش یافته و ظرف مدت چند دقیقه میزان آن را از حدوداً ۱۰۰nM در حالت استراحت به ۱۰۰۰nM-۶۰۰ در حالت اوج (peak) می‌رساند. تخلیه کلسیم شبکه اندوپلاسمیک توسط یک پروتئین غشائی شبکه اندوپلاسمی به نام STIM1 تشخیص داده می‌شود که این پروتئین یک کانال یونی غشاء پلاسمایی به نام کانال **CRAC** (calcium release-activated calcium) را فعال می‌نماید. بخش‌هایی از غشاء شبکه اندوپلاسمی در سلول اغلب به غشای پلاسمایی نزدیک است و این نزدیکی، تعامل بین STIM1 و کانال CRAC را تسهیل می‌نماید. فعال شدن کانال CRAC منجر به هجوم کلسیم خارج سلولی به سمت داخل سلول شده که سطح سیتوزولی را در حدود ۳۰۰ تا ۴۰۰nM برای مدت زمانی بیش از یک ساعت ثابت نگه می‌دارد. یک جزء کلیدی کانال CRAC پروتئین **Orai** است، موتاسیون‌ها در ژن کد کننده این پروتئین علت یک بیماری نقص ایمنی نادر در انسان می‌باشد. کلسیم آزاد سیتوزولی به عنوان یک مولکول سیگنال‌رسان از طریق اتصال به کالمودولین، پروتئین تنظیمی وابسته به کلسیم که همه جا حضور دارد، عمل می‌کند. کمپلکس‌های کلسیم ـ کالمودولین آنزیم‌های متعددی نظیر یک پروتئین سرین/ ترەاونین فسفاتاز به نام کلسی‌نورین (calcineurin) را فعال می‌کنند که برای فعال‌شدن فاکتور نسخه‌برداری اهمیت دارد، همان طور که بعداً بحث می‌شود.

DAG، دومین محصول شکسته‌شدن PIP2 بوده و یک لیپید متصل به غشاء است که آنزیم پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌نماید. چندین ایزوفرم از PKC وجود دارد که در تولید فاکتورهای نسخه‌برداری فعال که بعداً شرح داده می‌شود، نقش دارند. ترکیبی از افزایش کلسیم آزاد سیتوزولی



شکل ۱۵-۷. سیگنال‌رسانی پائین دست PLCγ1 سلول T. A. پروتئین آداپتور LAT که در پی فعال‌شدن سلول T فسفوریله شده است به آنزیم سیتوزولی PLCγ1 متصل می‌شود که توسط Itk فسفوریله و فعال شده است. PLCγ1 فعال PIP2 غشاء را هیدرولیز می‌نماید تا IP3 که محرک افزایش کلسیم سیتوزولی است و DAG که فعال‌کنندهٔ آنزیم PKC می‌باشد تولید نماید. **B.** IP3 باعث تخلیه کلسیم شبکه اندوپلاسمی می‌شود که توسط STIM1 احساس می‌شود. PKC پاسخ‌های سلولی متعددی را القا می‌کند. **C.** STIM1 بازشدن کانال CRAC را القاء می‌نماید که ورود کلسیم خارج سلولی به سیتوزول را تسهیل می‌کند. Orai جزئی از کانال CRAC می‌باشد. افزایش کلسیم سیتوزولی همراه با فعال شدن PKC چندین فاکتور نسخه‌برداری را فعال می‌کنند که منجر به پاسخ‌های سلولی می‌شود. CRAC: کانال رهاسازی کلسیم فعال شده با کلسیم، DAG: دی‌آسیل گلسیرول، IP3: اینوزیتول تری‌فسفات، PIP2: فسفاتیدیل اینوزیتول دی‌فسفات، PKC: پروتئین کیناز C، PLCγ1: فسفولیپاز- Cγ1

و DAG، تغییرات فضایی در ایزوفورم‌های خاصی از PKC القاء می‌کند که این تغییر شکل فضایی سبب می‌شود که جایگاه کاتالیتیک کیناز در دسترس سوبستراها قرار گیرند. چندین پروتئین پائین دست توسط PKC فسفوریله می‌شود. ایزوفرم $PKC\text{-}\theta$ در سیناپس ایمونولوژیک قرار داشته و در فعال‌سازی و انتقال به هسته فاکتور هسته‌ای κB ($NF\text{-}\kappa B$) دخالت دارد. مسیرهای فعال‌شدن $NF\text{-}\kappa B$ بعداً در این فصل شرح داده می‌شود.

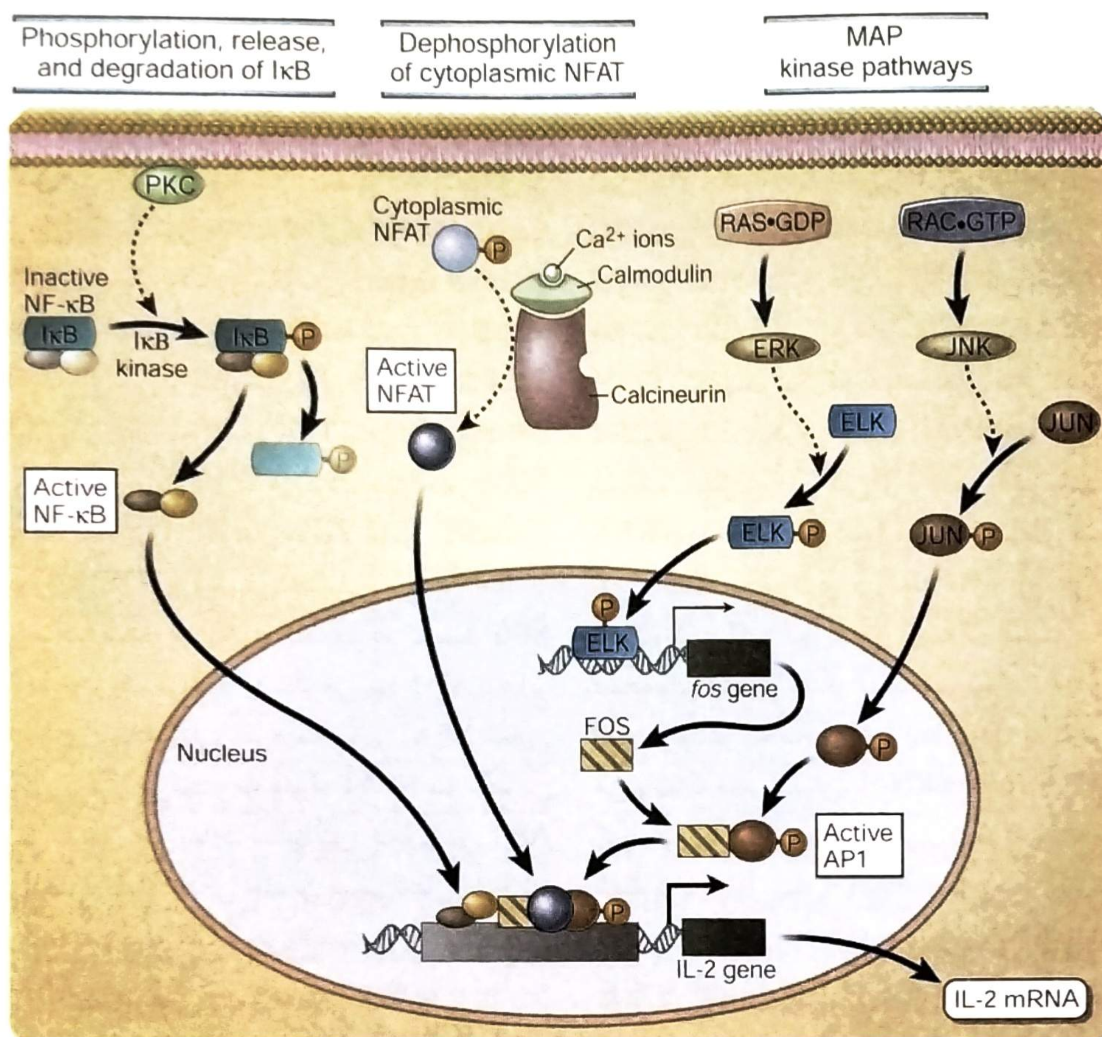
تاکنون، چندین مسیر انتقال سیگنال مختلف شرح داده شده‌اند که از طریق اتصال لیگاند به TCR آغاز شده و به فعال‌شدن آنزیم‌های مختلف می‌انجامند: مسیرهای MAP کیناز - پروتئین G که منجر به فعال‌شدن کینازهایی مانند ERK و JNK می‌شود، مسیر وابسته به کلسیم -$PLC\gamma 1$ که به فعال‌شدن فسفاتاز کلسی‌نورین منجر می‌شود و یک مسیر وابسته به DAG که باعث فعال‌شدن PKC می‌شود. هر یک از این مسیرها در بروز ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های مورد نیاز برای گسترش کلونی، تمایز و اعمال اجرایی سلول T، شرکت می‌کنند. در ادامهٔ بخش مکانیسم‌هایی که از طریق آنها، این مسیرهای مختلف انتقال‌دهندهٔ سیگنال، نسخه‌برداری ژن‌های مختلف در سلول‌های T را تحریک می‌کنند شرح داده خواهد شد.

فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری، که بیان ژن سلول T را تنظیم می‌کنند

آنزیم‌های تولیدشده از طریق سیگنال‌رسانی TCR، فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال می‌کنند که به نواحی تنظیمی بسیاری از ژن‌های سلول‌های T متصل‌شده و به موجب آن نسخه‌برداری ژن‌ها را افزایش می‌دهند (شکل ۱۶-۷). بیشتر دانش ما در زمینهٔ تنظیم نسخه‌برداری ژن‌ها در سلول‌های T بر اساس بررسی‌های بیان ژن سایتوکاین، پایه‌گذاری شده است. تنظیم نسخه‌برداری اکثر ژن‌های سایتوکاین‌ها در سلول‌های T با اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری به توالی‌های نوکلئوتیدی در نواحی پروموتر و افزاینده (enhancer) آن ژنها، صورت می‌پذیرد. برای نمونه، ناحیهٔ پروموتر در سمت ′۵ اگزون‌های کدکننده ژن IL-2 شامل یک قطعه به طول تقریبی ۳۰۰bp است که حاوی جایگاه اتصالی برای چندین فاکتور نسخه‌برداری مختلف است. تمام این جایگاه‌ها، باید توسط فاکتورهای نسخه‌برداری اشغال شوند تا حداکثر بیان IL-2 صورت بگیرد. فاکتورهای نسخه‌برداری مختلف توسط مسیرهای انتقال سیگنال سیتوپلاسمی متفاوت فعال می‌شوند و ضرورت حضور فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد، به دلیل فعال‌شدن مسیرهای انتقال سیگنال متعدد بعد از شناسایی آنتی‌ژن است. اصول مشابهی در مورد القاء بروز تعداد زیادی از ژن‌های دیگر سلول‌های T نظیر ژن‌های کدکنندهٔ پذیرنده سایتوکاین‌ها و مولکول‌های اجرایی حاکم است، اگرچه ژن‌های مختلف ممکن است به ترکیب‌های مختلف از فاکتورهای نسخه‌برداری پاسخ دهند.

سه فاکتور نسخه‌برداری که از طریق شناسایی آنتی‌ژن در سلول‌های T فعال می‌شوند و به نظر می‌رسد که برای اکثر پاسخ‌های سلول T اساسی باشند، شامل nuclear NFAT (factor of activated T cells)، AP-1 و $NF\text{-}\kappa B$ می‌باشند.

- **NFAT** فاکتور نسخه‌برداری مورد نیاز جهت بروز ژن‌های کدکننده IL-2، IL-4، TNF و سایر ژن‌های سایتوکاین‌هاست. NFAT در یک شکل سرین فسفریله غیرفعال در سیتوپلاسم لنفوسیت‌های T در حال استراحت وجود دارد و از طریق فسفاتاز **کلسی‌نورین** وابسته به کلسیم ـ کالمودولین فعال می‌شود. کلسی‌نورین، NFAT سیتوپلاسمی را دفسفریله کرده و یک سیگنال استقرار در هسته را ایجاد می‌کند و به NFAT امکان می‌دهد تا به هسته مهاجرت کند. در هسته، NFAT معمولاً همراه با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری نظیر AP-1 به نواحی تنظیم‌کنندهٔ ژن‌های IL-2 و سایر ژن‌های سایتوکاین‌ها متصل می‌شود. مکانیسم فعال‌شدن NFAT به صورت غیرمستقیم و با مطالعهٔ مکانیسم اثر داروهای سرکوبگر ایمنی از جمله سیکلوسپورین (cyclosporine) شناخته شده است. این دارو و جزء مشابه آن از نظر عملکرد به نام تاکرولیموس (FK506) فرآورده‌های طبیعی قارچ‌ها هستند و عوامل درمانی اصلی مورد استفاده جهت درمان رد پیوند می‌باشند (فصل ۱۷ را ببینید). این عوامل عمل خود را به طور عمده با مهار نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاین‌های سلول T انجام می‌دهند. سیکلوسپورین به پروتئین سیتوزولی به نام سیکلوفیلین (cyclophilin)



شکل ۱۶-۷. فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری در سلول‌های T. مسیرهای انتقال سیگنال متعددی در سلول‌های T تحریک‌شده باآنتی‌ژن به هم ملحق می‌شوند و فاکتورهای نسخه‌برداری که بروز ژن‌های مختلف (در این مورد ژن IL-2) را تحریک می‌کنند، تولید می‌نمایند. مسیر کلسیم ـ کالمودولین، NFAT را فعال می‌کند و مسیرهای RAS و RAC دو جزء AP-1 را تولید می‌کنند. ارتباط بین سیگنال‌های TCR و فعال‌شدن NF-κB کمتر شناخته شده است. (NF-κB به صورت کمپلکس با دو زیرواحد نشان داده می‌شود که معمولاً در سلول‌های T پروتئین‌های p50 و p65 می‌باشند که بر اساس اندازهٔ مولکولی‌شان برحسب کیلودالتون نامگذاری شده‌اند.) PKC در فعال‌شدن سلول T اهمیت دارد و ایزوفرم PKC-θ اهمیت ویژه‌ای در فعال‌شدن NF-κB دارد. این فاکتورهای نسخه‌برداری به طور هماهنگ عمل می‌کنند تا بیان ژن را تنظیم کنند. همچنین توجه کنید که مسیرهای انتقال سیگنال مختلف به صورت فعال‌کنندهٔ منحصر به فرد فاکتورهای نسخه‌برداری نشان داده شده‌اند اما ممکن است همپوشانی قابل توجهی وجود داشته باشد و هر مسیر در فعال‌کردن فاکتورهای نسخه‌برداری متعددی نقش داشته باشد. AP1, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate; IL-2, interleukin-2; NFAT, nuclear factor of activated T cells; PKC, protein kinase C; TCR, T cell receptor

متصل می‌شود و تاکرولیموس به پروتئینی با یک ساختار مشابه به نام FKBP (FK506-binding protein) اتصال می‌یابد. کمپلکس‌های سیکلوسپورین - سیکلوفیلین و FKBP- تاکرولیموس به کلسی‌نورین متصل شده و آن را مهار می‌کنند (از اینرو این داروها را مهارکننده‌های کلسی‌نورین می‌نامند) و بنابراین مانع جابجایی NFAT به هسته می‌شوند.

- **AP-1** یک فاکتور نسخه‌برداری است که در بسیاری از

انواع سلول‌ها یافت می‌شود، ولی در لنفوسیت‌های T به طور اختصاصی به وسیلهٔ سیگنال‌های ارسالی از طریق TCR فعال می‌گردد. در حقیقت AP-1 نام خانواده‌ای از فاکتورهای اتصالی به DNA است که متشکل از دایمرهای دو پروتئین هستند که از طریق یک موتیف ساختاری مشترک به نام زیب‌لوسین (leucine zipper) به همدیگر متصل می‌شوند. شناخته شده‌ترین فاکتور AP-1 ترکیبی از پروتئین‌های FOS و Jun است. سیگنال‌های القاءشده توسط TCR منجر به ظهور AP-1 فعال در هستهٔ سلول‌های T می‌گردد. همان طور که قبلاً بحث شد تشکیل AP-1 فعال معمولاً شامل ساخته‌شدن پروتئین FOS و فسفریله‌شدن پروتئین Jun از پیش‌ساخته شده، می‌باشد، که هر دو توسط MAP کینازها تحریک می‌شود. به نظر می‌رسد AP-1 با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری در هسته نظیر NFAT تماس فیزیکی برقرار می‌کند و به همراه NFAT به بهترین شکل عمل می‌نماید. بنابراین، فعال‌شدن AP-1 نشان‌دهندهٔ نقطهٔ تلاقی چندین مسیر انتقال سیگنال آغاز شده به وسیلهٔ TCR می‌باشد.

- **NF-κB** گروهی از فاکتورهای نسخه‌برداری مرتبط به هم هستند که در پاسخ به سیگنال‌های TCR فعال می‌شوند و برای سنتز سایتوکاین‌ها ضروری هستند. پروتئین‌های NF-κB، هومودایمرها یا هترودایمرهایی از پروتئین‌هایی هستند که مشابه *c-REL* بوده و در نسخه‌برداری بسیاری از ژن‌ها در انواع گوناگون سلول‌ها اهمیت دارد. مسیر NF-κB نه تنها برای فعال‌شدن وابسته به پذیرنده آنتی‌ژنی در لنفوسیت، بلکه برای پاسخ به سیگنال‌رسانی مولکول‌های شناسایی کنندهٔ الگو در ایمنی ذاتی نظیر TLRها و پذیرنده‌های سایتوکاینی دارای اهمیت می‌باشند که به تفصیل در پایان این فصل مورد بحث قرار گرفته است.

توضیح ارتباطات بین پروتئین‌های مختلف سیگنال‌رسان، فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری و پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T، اغلب مشکل است زیرا این واکنش‌های متقابل بین مسیرهای سیگنال رسان پیچیده بوده و به خوبی شناخته نشده‌اند. همچنین جهت سهولت، ما اغلب سیگنال رسانی را به صورت مسیرهای خطی توضیح می‌دهیم اما احتمالاً بیانگر پیچیدگی و اتصال داخلی موجود، در واقعیت نمی‌باشد. در نهایت، ما برای نشان دادن اینکه چگونه شناسایی آنتی‌ژن منجر به تغییرات بیوشیمیایی می‌شود، بر چند مسیر انتخاب شده تمرکز کرده‌ایم، اما واضح است که ملکول‌های سیگنال رسان بسیار دیگری در فعال‌شدن ناشی از آنتی‌ژن لنفوسیت‌ها، دخالت دارند.

یک مکانیسم دیگر که به واسطه آن فعال شدن سلول T تنظیم می‌شود، **میکرو RNAها (miRNAs)** می‌باشند که مسئولیت مهار بروز ژن پس از ترجمه را بر عهده دارند. miRNAها، RNAهای کوچک غیر کدکننده‌ای هستند که از روی DNA نسخه‌برداری می‌شوند اما به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند. عملکرد آنها به طور اولیه در هسته به صورت نسخه‌های ابتدایی بلندتر تولید می‌شوند که توسط یک آندوریبونوکلئاز به نام دروشا (Drosha) پردازش شده و می‌توانند به صورت پیش- miRNA (pre-miRNA)های کوتاهتری که ساختار سنجاق سری دارند به سیتوزول منتقل شوند. در سیتوزول پیش- miRNAها توسط یک اندونوکلئاز دیگر به نام دایسر (Dicer) به صورت miRNA دورشته‌ای کوتاه به طول ۲۱ تا ۲۲ جفت باز پردازش شده، و به همراه چندین پروتئین نظیر آرگونات با یکدیگر تشکیل کمپلکس‌هایی تحت عنوان RISC (کمپلکس خاموش کننده القا شده توسط RNA، RNA-induced silencing complexes) می‌دهند. یک رشته miRNA می‌تواند با سکانس مکمل خود در تعدادی از mRNAهای سلولی متصل شود. اگر ۶ تا ۸ سکانس جفت باز miRNA که mRNA را شناسایی می‌کند به صورت کامل مکمل mRNA باشد، mRNA احتمالاً هدف تخریب واقع می‌شود اما اگر این سکانس‌ها به صورت کامل مکمل نباشند، ترجمهٔ mRNA مهار می‌شود. در هر دو مورد، نتیجه کاهش پروتئین‌های کد شده توسط ژن مورد هدف miRNA می‌باشد. در سلول‌های T، بیان اکثر miRNAها به طور کلی به دنبال فعال‌شدن کاهش می‌یابد. به علاوه پروتئین آرگونات یوبی‌کوئیتینه و تخریب می‌شود، متعاقباً عملکرد miRNA کاهش می‌یابد و بیان بسیاری از پروتئین‌های مورد نیاز برای پیشرفت مراحل پایین دست چرخه سلولی به هنگام فعال شدن سلول T را با مشکل مواجه می‌کند.

تعدیل سیگنال‌رسانی سلول T از طریق پروتئین تیروزین فسفاتازها

تیروزین فسفاتازها بخش‌های فسفات را از واحدهای تیروزین پروتئین‌ها برمی‌دارند و به طور کلی سیگنال رسانی TCR را مهار می‌نمایند. دو عدد تیروزین فسفاتاز که دارای فعالیت مهاری در لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های خونی هستند، SHP-1 و SHP-2 (فسفاتازهای دارای دومین SH2 نوع ۱ و ۲) نامیده می‌شوند. فسفاتازهای مهاری عموماً به ITIMها در دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مهاری که خودشان توسط تیروزین کینازهای القا شده در طی فعال‌شدن لنفوسیت‌ها فسفریله شده‌اند، فراخوانی می‌شوند. این فسفاتازها انتقال سیگنال را از طریق برداشت بخش‌های فسفات از واحدهای تیروزین در مولکول‌های سیگنال رسان کلیدی مهار می‌نمایند و در نتیجه از نظر عملکردی آنتاگونیست تیروزین کینازها می‌باشند. فسفاتاز مهاری دیگر که بر روی فسفوپروتئین‌ها عمل نمی‌کند اما تا حدودی برای یک اینوزیتول فسفولیپید اختصاصی است، SHIP (SH2 domain-containing inositol phosphatase) نامیده می‌شود. همچون SHP-1 و SHP-2، SHIP به توالی‌های ITIM فسفوریله بر روی پذیرنده‌های مهاری خاصی متصل می‌شود. SHIP یک گروه فسفات را از PIP3 در سطح داخلی غشاء پلاسمایی، برمی‌دارد و در نتیجه سیگنال رسانی PI3-کیناز را مهار می‌نماید.

اگرچه اکثر فسفاتازها سیگنال رسانی لنفوسیت‌ها را کاهش می‌دهند، یک تیروزین فسفاتاز به نام CD45 فعال‌شدن لنفوسیت را تسهیل می‌نماید. پروتئین CD45 یک تیروزین فسفاتاز پذیرنده‌ای بیان شده در همه سلول‌های خونساز بارز می‌شود. CD45 یک پروتئین غشایی اینتگرال می‌باشد که دم سیتوپلاسمی آن دارای دومین‌های تیروزین فسفاتاز پشت سر هم است. CD45 واحدهای تیروزین مهاری را در خانواده کینازهای SRC (شامل کینازهای Lck و Fyn در سلول T) دفسفوریله می‌نماید و در نتیجه در تولید کینازهای فعال مشارکت می‌نماید.

پذیرنده‌های کمک تحریکی در سیگنال‌رسانی سلول‌های T

سیگنال‌های کمک تحریکی (costimulatory signals) توسط پذیرنده‌های شناسایی کنندهٔ لیگاند روی APCها تولید می‌شود و با سیگنال‌های TCR همکاری می‌نمایند تا باعث پیشبرد فعال‌شدن سلول‌های T شوند. فرضیه دو سیگنال برای فعال‌شدن سلول T در فصل‌های ۱ و ۴ معرفی شد. مفهوم ایمونولوژی، پاسخ‌های با واسطه TCR به MHC و پپتید روی یک APC به عنوان سیگنال ۱ تلقی می‌شود. سلول‌های T تنها زمانی به طور کامل فعال می‌شوند که یک پپتید بیگانه در زمان فعال‌شدن سیستم ایمنی ذاتی توسط یک پاتوژن یا برخی محرک‌های دیگر التهاب، شناسایی شود. لیگاندهای کمک تحریکی، سیگنال‌های خطر (یا سیگنال ۲) می‌باشند، که بر روی APCها توسط میکروب‌ها القا می‌شوند. لذا به منظور آنکه فعال‌شدن بهینه سلول T رخ دهد، می‌بایست ترکیبی از شناسایی آنتی‌ژن بیگانه با یک حس (sense) خطر (danger) وجود داشته باشد.

خانواده CD28 از پذیرنده‌های کمک تحریکی

بهترین کمک محرکهای شناخته شده برای لنفوسیت‌های T، یک جفت پروتئین مرتبط به نام‌های B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) هستند که بر روی سلول‌های دندریتیک فعال، و سایر APCها بارز می‌شوند و به پذیرندهٔ CD28 روی سلول‌های T متصل می‌شوند. مولکول **CD28** پذیرنده اصلی کمک تحریک برای تحویل سیگنال‌های دوم جهت فعال‌شدن سلول T می‌باشد. نقش‌های بیولوژیک خانواده پروتئین‌های B7 و CD28 با جزئیات بیشتر در فصل ۹ شرح داده می‌شود. پذیرندهٔ فعال‌کنندهٔ دیگر خانوادهٔ CD28، پذیرنده‌ای با نام ICOS (inducilble costimulator) می‌باشد که یک نقش مهم در تکامل سلول T یاریگر فولیکولار بازی می‌نماید و در فصل ۱۲ در مورد آن بحث خواهد شد.

مولکول‌های CD2/SLAM از خانواده پذیرنده‌های کمک تحریکی

سایر پروتئین‌ها غیر از اعضاء خانواده CD28 نیز در فعال‌سازی سلول T مشارکت دارند. خانوادهٔ CD2 از پروتئین‌های هومولوگی که در فعالسازی سلول‌های T و NK نقش دارند، تشکیل شده است. در سلول‌های T انسان، CD2 هم به عنوان مولکول چسبان بین سلولی و هم انتقال دهندهٔ سیگنال عمل می‌کند.

یک زیرگروه مجزا از خانواده پروتئین‌های CD2 به نام

خانواده SLAM (signaling lymphocytic activation molecule) شناخته شده است. SLAM، همانند سایر اعضای خانواده CD2، یک پروتئین غشایی اینتگرال است که حاوی ۲ دومین Ig خارج سلولی و یک دم سیتوپلاسمی طویل می‌باشد. دم سیتوپلاسمی SLAM و البته نه CD2، حاوی یک دومین سوئیچ (ITSM) است که از موتیف‌های ITAM و ITIM که در سایر پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری یافت می‌شوند، متفاوت می‌باشد.

دومین‌های Ig خارج سلولی روی SLAM در واکنش‌های هوموفیلیک دخالت دارند. SLAM بر روی یک سلول T می‌تواند با SLAM روی یک سلول دندریتیک وارد واکنش شود و در نتیجه دم سیتوپلاسمی SLAM می‌تواند سیگنال‌هایی را به سلول T بفرستد. موتیف ITSM به SAP متصل می‌شود و SAP (SLAM-associated protein) یک پل بین SLAM و Fyn (یک کیناز خانواده SRC که آن نیز با پروتئین‌های CD3 در سلول‌های T ارتباط دارد) تشکیل می‌دهد. SLAM و سایر اعضای خانواده SLAM به عنوان پذیرنده‌های کمک تحریکی در سلول‌های T، سلول‌های NK و برخی سلول‌های B عمل می‌کنند. همانطور که در فصل ۲۱ بحث خواهد شد، موتاسیون‌هایی در ژن SH2D1A کدکنندهٔ SAP موجب یک بیماری به نام **سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (X-Linked lymphoproliferative syndrome [XLP])** می‌باشد.

یک عضو مهم خانواده SLAM در سلول‌های NK، سلول‌های $CD8^+$ T و سلول‌های $\gamma\delta$T **2B4** نامیده می‌شود. دم سیتوپلاسمی 2B4، همانند SLAM، حاوی یک موتیف ITSM است که به پروتئین آداپتور SAP متصل می‌شود و با فراخوانی Fyn باعث القای سیگنال فعال‌سازی می‌گردد. نقص سیگنال رسانی 2B4 می‌تواند در بیماران نقص ایمنی مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (XLP) مؤثر باشد (فصل ۲۱ را ببینید).

تغییرات متابولیک در حین فعال شدن سلول‌های T

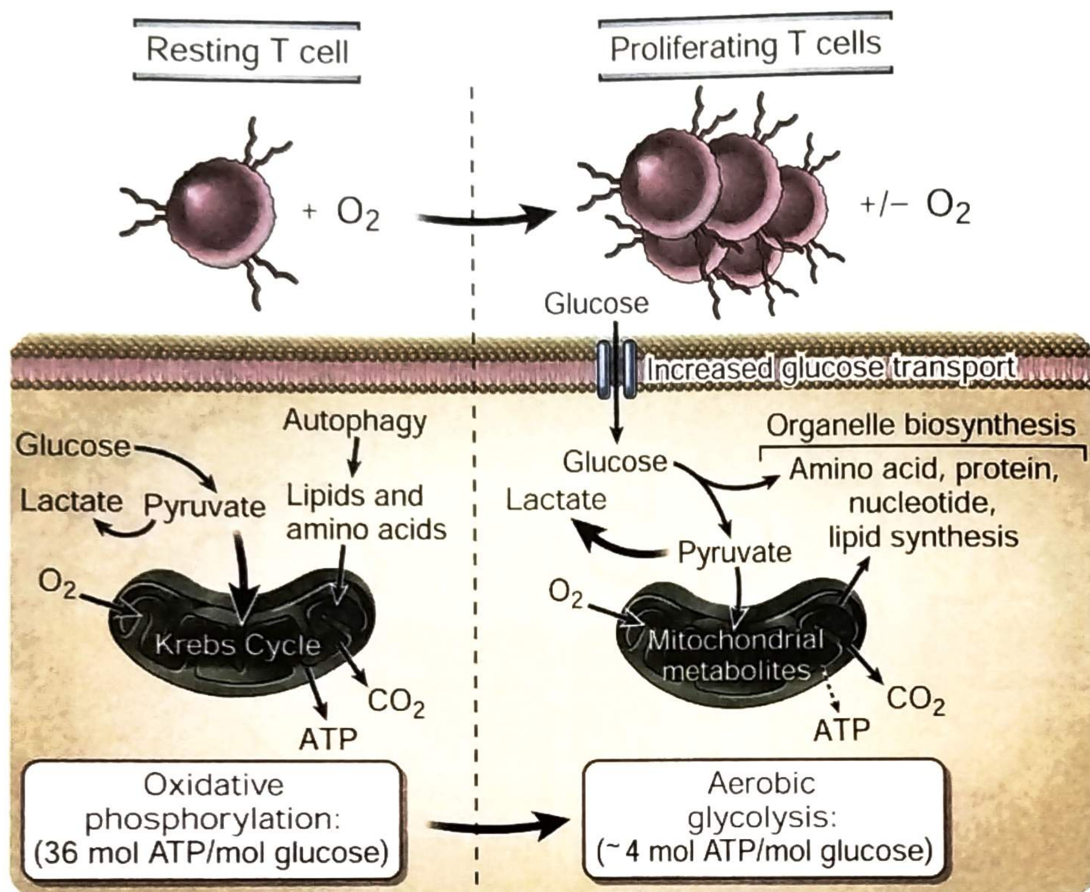
هنگامی که سلول‌ها فعال می‌شوند، نیازمند افزایش فعالیت متابولیک خود به منظور مقابله با افزایش نیازها در پاسخ سلولی می‌باشند. این پدیده در سیستم ایمنی به نحو احسن در مورد سلول‌های T مورد مطالعه قرار گرفته است. به محض فعال شدن با آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها، سلول‌های T انتقال گلوکز را افزایش داده و تولید انرژی را از فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی به گلیکولیز، حتی در حضور اکسیژن فراوان تغییر می‌دهند که این رویداد به عنوان گلیکولیز هوازی یا اثر واربرگ (Warburg effect) شناخته می‌شود (شکل ۱۷-۷ را مشاهده نمایید). این پدیده اولین بار در سلول‌های توموری شرح داده شد اما امروزه به عنوان یک مکانیسم مهم مورد استفاده در بسیاری از سلول‌های در حال تکثیر مطرح است. اگرچه گلیکولیز، ATP (مولکولی که سلول برای ذخیره و آزادسازی انرژی استفاده می‌کند) کمتری نسبت به فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌کند، با این حال گلیکولیز از سوبستراهای دیگر به غیر از گلوکز مانند اسیدهای آمینه و لیپیدها استفاده نمی‌کند و بنابراین این سوبستراها را برای فراهم کردن واحدهای سازنده ضروری که برای سنتز ماکرومولکول‌های جدید و تقسیم سلولی مورد نیاز هستند، حفظ می‌کند. گلیکولیز هوازی در لنفوسیت‌ها می‌تواند نه تنها برای تکثیر سلولی، بلکه برای تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی و برای تولید سایتوکاین‌های اجرایی نیز حائز اهمیت باشد.

کمپلکس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی لنفوسیت B

پذیرندهٔ آنتی‌ژنی لنفوسیت B شکل غشاء گذر مولکول آنتی‌بادی همراه با دو زنجیرهٔ سیگنال رسان می‌باشد. ساختار آنتی‌بادی‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۵ شرح داده شد. در اینجا ما بر روی برخی خصوصیات مهم اشکال غشائی Ig و پروتئین‌های همراه با آن‌ها تمرکز می‌کنیم و در رابطه با چگونگی ارسال سیگنال توسط آنها به سلول‌های B بحث خواهیم کرد. به دلیل این که مسیرهای سیگنال رسانی بسیار شبیه به سلول‌های T می‌باشد، ما این مسیرها را بدون جزئیات زیاد اشاره می‌کنیم. همان‌گونه که در قبل اشاره گردید شباهت‌ها و تفاوت‌های قابل توجهی بین پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و T وجود دارد (جدول ۱-۷ را ببینید).

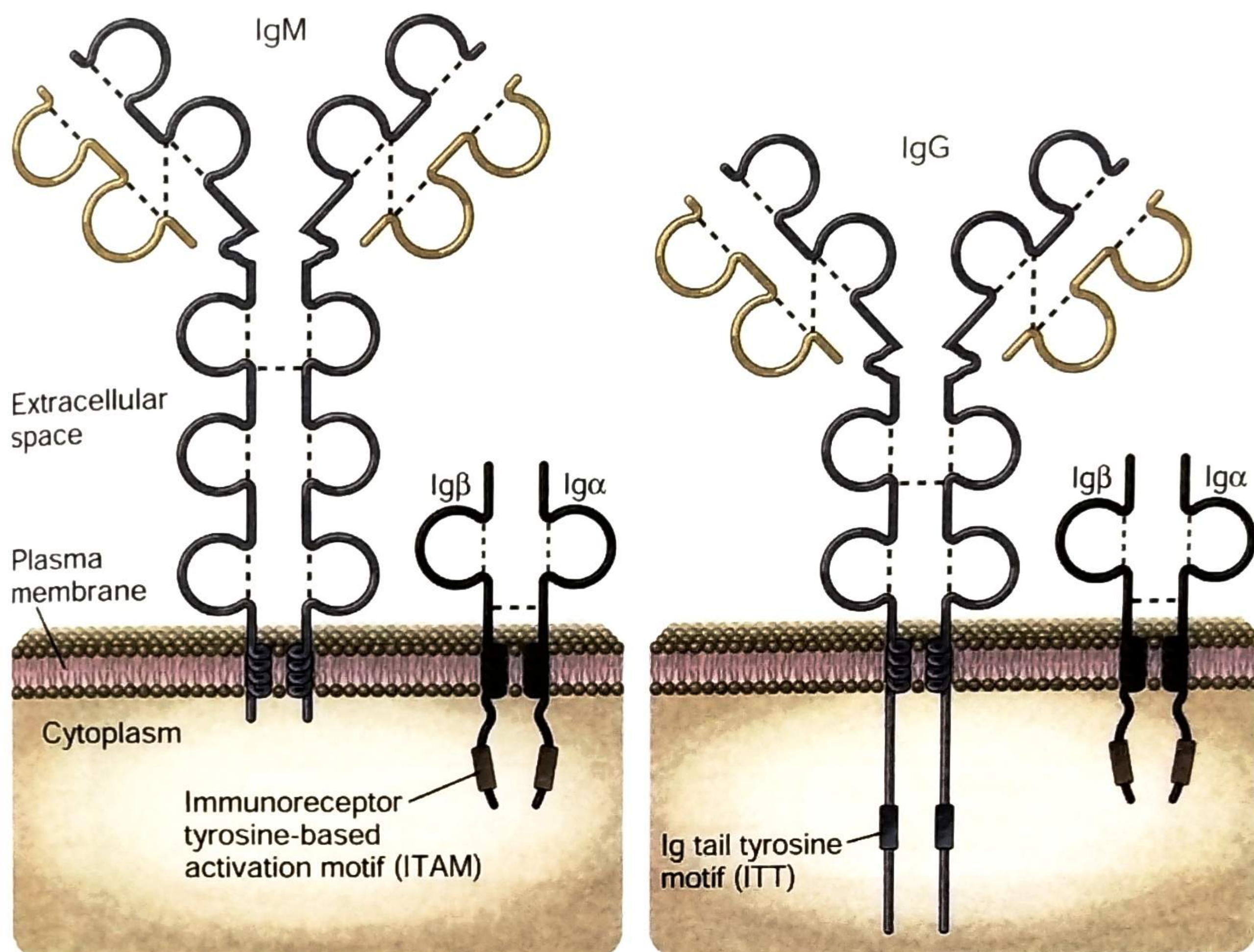
ساختار پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B

IgM و IgD غشایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B



شکل ۱۷-۷. تغییرات متابولیک در حین فعال شدن سلول‌های T. در سلول‌های T در حال استراحت مسیر اصلی تولید انرژی فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی است. در طی فعال شدن، تعویض به گلیکولیز هوازی صورت می‌گیرد که انرژی کمتری تولید می‌کند اما باعث حفظ و تولید واحدهای سازنده در بیوسنتز اندامک‌های سلولی می‌شود، که برای تکثیر سلولی و پاسخ‌های عملکردی مورد نیاز است. ATP, adenosine triphosphate

بکر هستند حاوی دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه متشکل از تنها سه اسید آمینه (لیزین، والین و لیزین) می‌باشند. این دنباله‌ها بسیار کوچکتر از آن هستند که بتوانند سیگنال‌های ایجادشده بر اثر شناسایی آنتی‌ژن را منتقل کنند. سیگنال‌های با واسطهٔ Ig توسط دو مولکول دیگر به نام‌های Igα و Igβ انتقال می‌یابد که به وسیله پیوندهای دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند و در سلول‌های B به صورت غیرکووالان همراه با Ig غشایی بر سطح سلول بارز می‌شوند (شکل ۱۸-۷). عملکرد این پروتئین‌ها در سلول‌های B مشابه عملکرد پروتئین‌های CD3 و ζ در سیگنال‌رسانی TCR است. آنها دارای یک موتیف ITAM در دم‌های سیتوپلاسمی خودشان می‌باشند و جهت انتقال مولکول‌های Ig غشایی به سطح سلول ضروری هستند و این دو پروتئین همراه با Ig غشایی **کمپلکس پذیرندهٔ سلول B (BCR)** را تشکیل می‌دهند. دم‌های Igα و Igβ به صورت فیزیکی با تیروزین کینازهای خانوادهٔ SRC شامل LYN، FYN و BLK همراه می‌باشند. کمپلکس‌های BCR در سلول‌های B دچار تعویض ایزوتیپ شده، همچون سلول‌های B خاطره‌ای، دارای Igهای غشائی هستند که ممکن است از کلاس‌های IgG، IgA یا IgE باشند (فصل ۱۲ را ببینید). مولکول‌های IgG و IgE غشایی دارای دم‌های سیتوپلاسمی طویل‌تری حاوی موتیف‌های حفاظت شدهٔ آسپارتات (یا گلوتامات) - تیروزین - آرژنین - آسپاراژین - متیونین می‌باشند که موتیف دم تیروزین ایمونوگلبولین (Ig tail tyrosine: ITT) نامیده می‌شوند از نظر سکانس (و عملکرد) با موتیف سیگنال‌رسان در دم سیتوپلاسی کمک پذیرندهٔ CD28 در



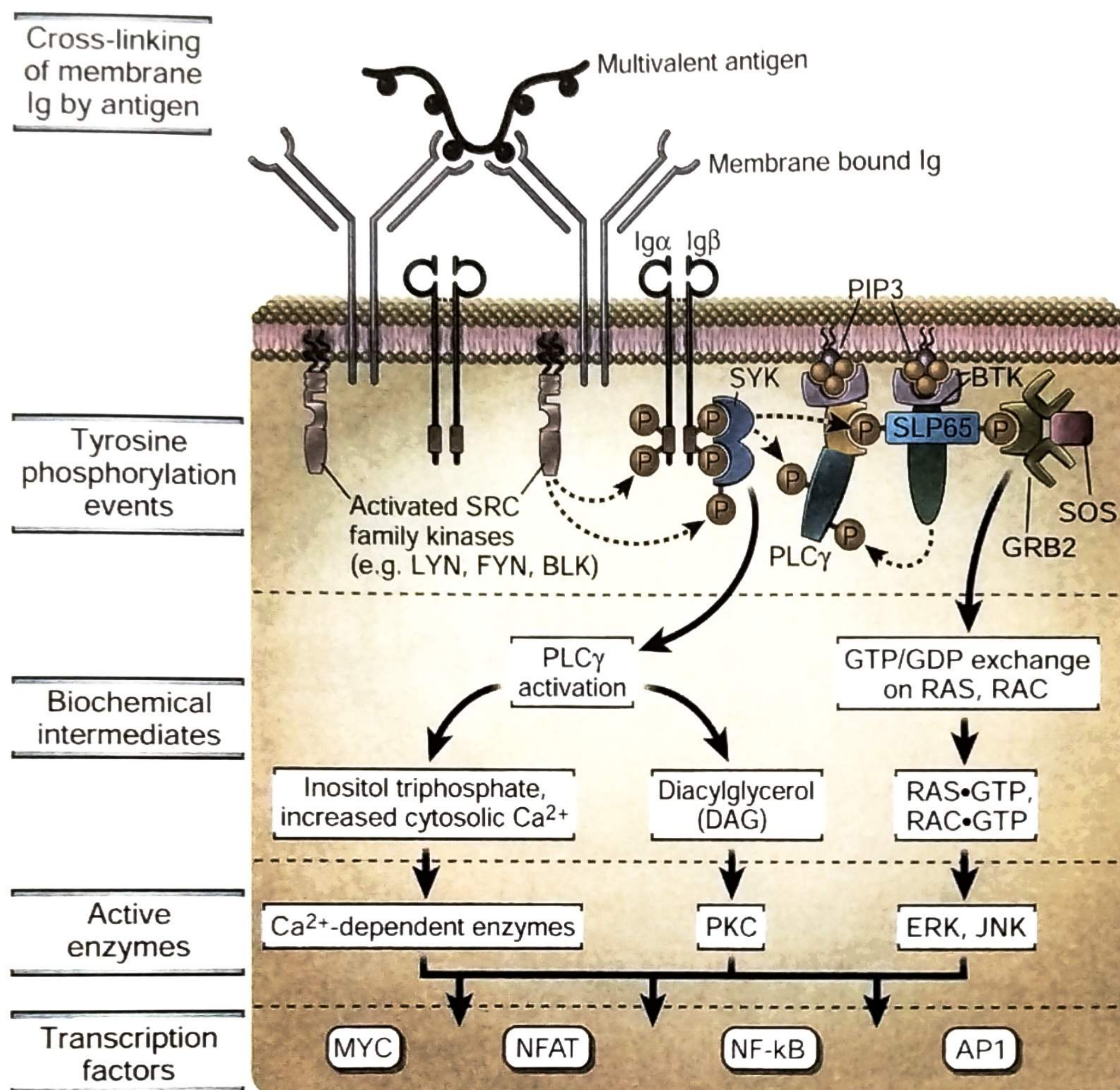
شکل ۱۸-۷. کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژن سلول B. همانگونه که در پنل سمت چپ دیده می‌شود، IgM غشایی و IgD در سطح سلول‌های B بالغ همراه با مولکول‌های Igα و Igβ که حاوی ITAMهایی در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود هستند، دیده می‌شوند. این ITAMها اعمال انتقال سیگنال را انجام می‌دهند. در پنل سمت راست، دم سیتوپلاسمی IgG (که مشابه آن در مورد IgE غشایی هم صادق است) دارای موتیف‌های حاوی تیروزین به نام دم تیروزینی ایمونوگلبولین (ITT) می‌باشد که به تشدید سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ سلول B در سلول‌های B خاطره کمک می‌نماید.

سلول‌های T شباهت دارد.

آغاز سیگنال‌رسانی از طریق پذیرندهٔ سلول B

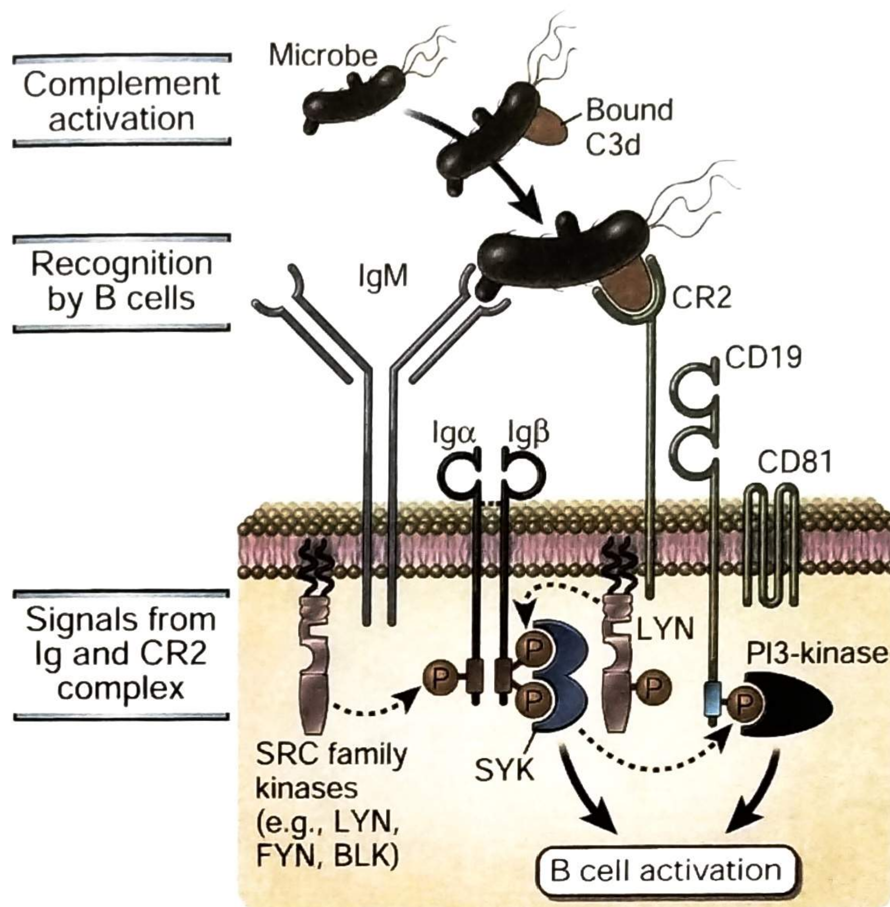
آغاز سیگنال‌رسانی توسط آنتی‌ژن‌ها و به واسطهٔ اتصال متقاطع BCR اتفاق می‌افتد. اتصال متقاطع IgM و IgD غشایی از طریق آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی، کینازهای خانواده SRC وابسته به Igα و Igβ نظیر LYN را مجاور یکدیگر می‌آورد. برهم‌کنش‌های فیزیکی بعدی مولکول‌های کیناز این آنزیم‌ها را فعال کرده، آنها را قادر می‌سازد تا بنیان‌های تیروزین را در ITAMهای Igα و Igβ فسفریله نمایند. فسفوریله‌شدن واحدهای تیروزین ITAM، همه وقایع انتقال سیگنال پائین‌دست را آغاز می‌کند (شکل ۱۹-۷).

پذیرنده‌های Ig که اتصال متقاطع یافته‌اند، وارد lipid raft ها می‌شوند که در آنجا بسیاری از پروتئین‌های آداپتور و مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال در همراهی با تیروزین کینازهای خانوادهٔ SRC نظیر LYN، FYN و BLK تجمع یافته‌اند. فسفریلاسیون واحدهای تیروزین در ITAMهای Igα و Igβ، محلی را برای قرارگیری دومین‌های SH2 پشت سر هم تیروزین کیناز Syk فراهم می‌کند. Syk هومولوگ ZAP70 است و عملکردی مشابه آنچه ZAP70 در سلول‌های T دارد را در سلول‌های B عهده‌دار می‌باشد. Syk هنگامی فعال می‌شود که به واحدهای تیروزین فسفریله در ITAMها اتصال یابد یا ممکن است توسط کینازهای خانوادهٔ SRC که با BCR در ارتباط هستند، در واحدهای



شکل ۱۹-۷. انتقال سیگنال توسط کمپلکس BCR. اتصال متقاطع Ig غشایی سطح سلول‌های B توسط آنتی‌ژن، منجر به تجمع و فعال‌شدن تیروزین کینازهای خانوادهٔ SRC و فسفریلاسیون تیروزین ITAMها در دنباله‌های سیتوپلاسمی مولکول‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ می‌شود. این رخداد منجر به قرارگیری Syk و در پی آن وقایع فسفوریلاسیون تیروزین، همانطور که رسم شده است، می‌شود. آبشارهای انتقال سیگنال متعددی به دنبال این وقایع روی می‌دهند (همان طور که نشان داده شده است) و منجر به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد می‌شوند. این مسیرهای انتقال سیگنال شبیه مسیرهایی هستند که در سلولهای T شرح داده شدند. AP1, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; NFAT, nuclear factor of activated T cell; NF-κB, nuclear factor κB; PLCγ1, phospholipase Cγ1; PIP3, phosphatidylinositol trisphosphate; PKC, protein kinase C

تیروزین خاص فسفریله گردد و به این ترتیب فعالیت آن افزایش یابد. هر دو کینازهای خانوادهٔ SRC و Syk به فعال‌شدن Btk که یک تیروزین کیناز ضروری در سلول‌های B است کمک می‌کنند. اگر آنتی‌ژن تک ظرفیتی (monovalent) باشد و قادر به اتصال متقاطع چندین مولکول Ig نباشد، در هر حال، تا اندازه‌ای سیگنال رسانی اتفاق می‌افتد اما فعال‌سازی بیشتر توسط سلول‌های T یاریگر به منظور فعال‌کردن کامل سلول‌های B ضروری می‌باشد، همان‌طور که در فصل ۱۲ شرح داده می‌شود.



شکل ۲۰-۷. نقش کمپلمان در فعال‌شدن سلول B. سلول‌های B کمپلکسی از پذیرنده کمپلمان CR2، CD19 و CD81 را بارز می‌کنند. آنتی‌ژن‌های میکروبی که به قطعهٔ C3d کمپلمان متصل شده‌اند، به طور هم زمان می‌توانند هم مولکول CR2 و هم Ig غشایی سطح یک سلول B را اشغال نمایند که موجب آغاز آبشار انتقال سیگنال از کمپلکس BCR و کمپلکس CR2 می‌شود. به همین دلیل، پاسخ به کمپلکس C3d ـ آنتی‌ژن در مقایسه با پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی تنها، افزایش بیشتری می‌یابد.

نقش پذیرندهٔ کمپلمان CR2/CD21 به عنوان کمک پذیرنده سلول‌های B

فعال‌شدن سلول‌های B توسط سیگنال‌هایی از پروتئین‌های کمپلمان و کمپلکس کمک پذیرندهٔ CD21، که بین ایمنی ذاتی و پاسخ‌های ایمنی هومورال ارتباط برقرار می‌کند، افزایش می‌یابد (شکل ۲۰-۷). مولکول‌های سطوح میکروبی و پلی‌ساکاریدها می‌توانند در غیاب آنتی‌بادی‌ها، مسیرهای آلترناتیو و لکتین کمپلمان را در طول پاسخ‌های ایمنی ذاتی فعال کنند (به فصول ۴ و ۱۳ نگاه کنید). آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سایر آنتی‌ژن‌ها که کمپلمان را به صورت مستقیم فعال نمی‌کنند، ممکن است به آنتی‌بادی‌هایی که از قبل حضور داشته‌اند یا آنتی‌بادی‌هایی که در اوایل پاسخ تولید می‌شوند، متصل شوند که این کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال می‌کنند. فعال‌شدن کمپلمان منجر به شکست پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان می‌شود. جزء اصلی سیستم، پروتئینی به نام C3 است که تجزیه آن باعث تولید مولکولی به نام C3b می‌گردد که به طور کووالان به میکروب یا کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی متصل می‌شود. تجزیهٔ بیشتر C3b، احتمالاً قطعه‌ای به نام C3d تولید می‌کند که متصل به سطح میکروبی یا کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی باقی می‌ماند. لنفوسیت‌های B پذیرنده‌ای برای C3d به نام پذیرندهٔ نوع ۲ کمپلمان (CR2 یا CD21) را بروز می‌دهند. کمپلکس C3d و آنتی‌ژن یا کمپلکس C3d و آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به سلول‌های B متصل می‌شوند، که Ig غشایی آنتی‌ژن را می‌شناسد و CR2 نیز C3d متصل به آنتی‌ژن را

شناسایی می‌کند (شکل ۲۰-۷).

CR2 در سطح سلول‌های B بالغ به صورت کمپلکس با دو پروتئین غشایی دیگر یعنی CD19 و CD81 (که TAPA-1 نیز نامیده می‌شود)، بارز می‌شود. مجموعه CD81 ـ CD19 ـ CR2 اغلب مجموعه کمک پذیرنده سلول B نامیده می‌شوند، زیرا CR2 از طریق C3d چسبیده، به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شود که هم زمان با آن Ig غشایی به صورت مستقیم به آنتی‌ژن متصل می‌شود. اتصال C3d به پذیرنده کمپلمان سلول B، باعث نزدیک‌شدن CD19 به کینازهای همراه با BCR و فسفریله‌شدن سریع تیروزین دنباله سیتوپلاسمی CD19 می‌شود. این رخداد منجر به فعال‌شدن کیناز PI3 گشته و PI3 تولید می‌کند که به نوبهٔ خود باعث اتصال و فعالسازی BTK و PLCγ_2 می‌گردد، این روش مشابه روش فعال‌شدن PDK1 (شکل ۱۲-۷ را ببینید) و PLCγ_1 (شکل ۱۵-۷ را ببینید) در سلول‌های T می‌باشد. نتیجهٔ نهایی فعال‌شدن کمک پذیرنده، این است که پاسخ سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن شدیداً افزایش یابد. پروتئین‌های کمپلمان تنها فعال‌کننده‌های سلول‌های B در ایمنی ذاتی نیستند. سایر لیگاندهای ایمنی ذاتی نظیر فلاژلین و اسیدهای نوکلئیک میکروبی می‌توانند سلول‌های B را از طریق TLRها فعال نمایند. سیگنال‌رسانی TLR در فصل ۴ و نقش آنها در فعالسازی سلول‌های B شرح داده شده است.

مسیرهای سیگنال‌رسانی در پائین‌دست پذیرندهٔ سلول B

پس از اتصال آنتی‌ژن به BCR، Syk و سایر تیروزین کینازها چندین مسیر سیگنال‌رسانی در پائین‌دست پذیرندهٔ سلول B را فعال می‌نمایند که توسط پروتئین‌های آداپتور تنظیم می‌شود (شکل ۱۹-۷ را ببینید). SYK فعال‌شده واحدهای تیروزین مهم بر روی پروتئین‌های آداپتور همچون SLP-65 (که BLNK نیز نامیده می‌شود) را فسفوریله می‌نماید. این اقدام، فراخوانی سایر آنزیم‌های دارای دومین متصل شونده به فسفوتیروزین (phosphotyrosine-binding [PTB]) و دومین SH2 به این پروتئین‌های آداپتور را تسهیل می‌نماید. این آنزیم‌ها شامل پروتئین‌های مبادله‌گر نوکلئوتید گوانین که می‌تواند به طور جداگانه RAS و RAC را فعال کنند، PLCγ2 و تیروزین کیناز Btk و مواد دیگر می‌باشند. فراخوانی باعث تسهیل فعال‌شدن این ملکول‌های مجری پائین‌دست می‌شود که عموماً هر کدام به فعال‌شدن یک مسیر سیگنال رسانی مجزا کمک می‌نماید.

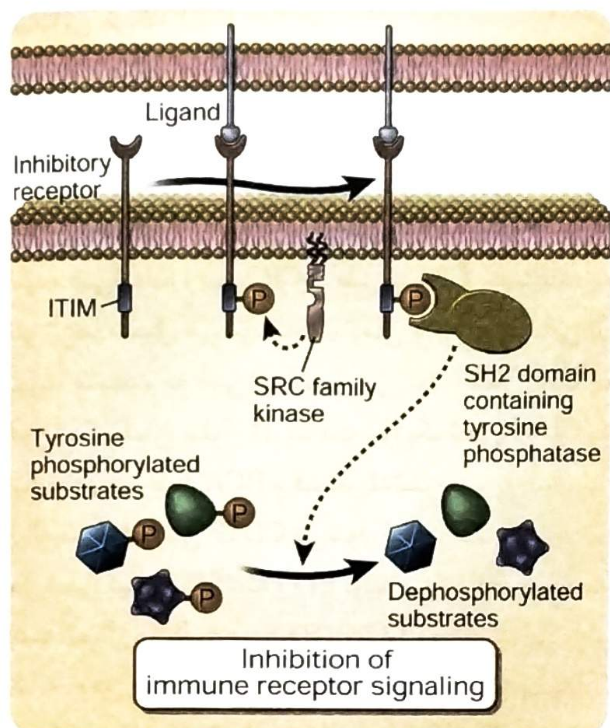
- ***مسیر کیناز RAS-MAP در سلولهای B تحریک شده با آنتی‌ژن فعال می‌گردد.*** فاکتور مبادله‌گر GTP/GDP یعنی SOS به طرف پروتئین آداپتور SLP-65 فراخوانده می‌شود و برای این منظور به GRB2 اتصال می‌یابد؛ سپس RAS به واسطهٔ SOS، از یک حالت غیرفعال متصل به GDP به حالت فعال متصل به GTP تبدیل می‌شود. RAS فعال شده در فعال‌شدن مسیر MAP کیناز ERK که پیشتر در رابطه با مسیر سیگنال رسانی سلول T توضیح داده شد، مداخله می‌نماید. به طور موازی ممکن است فعال‌شدن G پروتئین کوچک RAC به فعال‌شدن مسیر MAP کیناز JNK کمک نماید.
- ***فسفولیپاز C (PLC) اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول***، در پاسخ به انتقال سیگنال BCR فعال می‌شود و به نوبهٔ خود، فعال‌شدن مسیرهای انتقال سیگنال بعدی را نیز تسهیل می‌کند. در سلولهای B، ایزوفورم غالب PLC، ایزوفورم γ2 است در حالی که سلولهای T ایزوفورم γ1 آنزیم را بروز می‌دهند. زمانی که PLCγ2 پروتئین آداپتور به BLNK متصل می‌شود و توسط BTK فسفریله می‌گردد، فعال می‌شود. همان طور که در رابطه با سیگنال رسانی TCR بحث شد PLC فعال، PIP2 غشایی را تجزیه می‌کند، IP_3 محلول را تولید کرده و DAG در غشاء پلاسمایی باقی می‌ماند. IP_3 باعث آزادشدن کلسیم از ذخایر درون‌سلولی و در نتیجه افزایش سریع غلظت یون کلسیم سیتوپلاسمی می‌شود که ممکن است با جریان کلسیم از محیط خارج سلولی نیز بیشتر افزایش یابد. مشابه رویداد رخ داده شده در سلول‌های T، سیگنال‌رسانی کلسیم به فعالسازی NFAT در سلول B کمک می‌نماید. در حضور کلسیم، DAG برخی از ایزوفورم‌های PKC (در سلول‌های B عمدتاً PKC-β) را فعال می‌کند که به نوبهٔ خود بقیهٔ پروتئین‌های پائین‌دست را در واحدهای سرین/

ترەاونین فسفریله می‌کنند.

- فعال‌شدن **PKC-β** در پائین‌دست BCR به نوبه خود به فعال‌شدن NF-κB در سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن کمک می‌کند. این روند شبیه آن چیزی است که در سلول‌های T، توسط PKC-θ، ایزوفرم PKC حاضر در سلول‌های T، القاء می‌شود.
- همانگونه که در مورد فعال‌شدن سلول‌های T شرح داده شد (شکل ۱۲-۷ را ببینید)، فسفریله‌شدن موتیف‌های اختصاصی حاوی تیروزین روی تعدادی از آداپتورهای موجود در سلول‌های B اجازهٔ فراخوانی و فعالسازی کیناز PI3 (PI3-kinase) را صادر می‌کنند. این آنزیم برخی وقایع بحرانی سلول شامل بقا در سلول‌های B فعال شده را تسهیل می‌کند.

این آبشارهای انتقال سیگنال نهایتاً به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌انجامند که سبب القاء بروز آن دسته از ژن‌هایی می‌شوند که محصولاتشان برای پاسخ‌های عملکردی سلول‌های B مورد نیاز هستند. برخی از فاکتورهای نسخه‌برداری شناخته شده‌ای که توسط انتقال سیگنال با واسطه پذیرنده آنتی‌ژنی در سلول‌های B فعال می‌شوند عبارتند از: FOS (پائین‌دست فعال‌شدن RAS و ERK)، JUN (پائین‌دست فعال‌شدن RAC و JNK) و NF-κB (پائین‌دست فعال‌شدن BTK، PLCγ2 و PKC-β). این فاکتورها پیشتر در رابطه با مسیرهای سیگنال رسانی سلول T شرح داده شدند. این فاکتورها و تعدادی از فاکتورهای نسخه‌برداری که ممکن است در اینجا ذکر نشده باشند، در تحریک تکثیر و تمایز سلولهای B نقش دارند (فصل ۱۲ را ببینید).

مسیرهای انتقال سیگنال مشابهی توسط IgM و IgD غشایی سلول‌های B بکر و نیز توسط IgG، IgA و IgE در سطح سلول‌های Bای که متحمل ایزوتایپ سوئیچینگ شده‌اند، مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا تمام این ایزوتایپ‌های غشایی همراه با Igα و Igβ هستند. با این حال، در سلول‌های B خاطره بیان‌کنندهٔ IgG یا IgE غشایی، واحدهای تیروزین در موتیف ITT فسفریله شده است و لذا آداپتور GRB2 فراخوانی می‌گردد و فعالسازی ERK و سیگنال رسانی Ca^{++} افزایش می‌یابد.



شکل ۲۱-۷. سیگنال‌رسانی مهاری در لنفوسیت ها. تصویر شماتیک از یک پذیرندهٔ مهاری با یک دومین خارج سلولی متصل‌شونده به لیگاند و یک موتیف سیتوزولی ITIM ارائه شده است. اتصال لیگاند باعث فسفوریله‌شدن تیروزین ITIM توسط کیناز خانوادهٔ Src و به دنبال آن فراخوانی تیروزین فسفاتازهای حاوی دومین SH2 می‌شود که می‌توانند با حذف فسفات‌ها از واسطه‌های سیگنال‌رسان، سیگنال رسانی پذیرندهٔ ایمنی را تضعیف نمایند.

تضعیف سیگنال رسانی پذیرندهٔ ایمنی

فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌بایست شدیداً کنترل شود تا از آسیب همزمان به بافت‌های میزبان حین پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های بیگانه جلوگیری شود. علاوه بر این سیستم ایمنی نیازمند مکانیسم‌هایی است تا از واکنش‌ها علیه آنتی‌ژن‌های خودی جلوگیری نماید. ما بیولوژی این مکانیسم‌های کنترلی را در فصل‌های بعدی، عمدتاً در فصل ۱۵، شرح خواهیم داد. در اینجا ما در رابطه با برخی از مکانیسم‌های بیوشیمیایی که فعال‌شدن لنفوسیت را محدود می‌کند و خاتمه می‌بخشد بحث می‌کنیم.

سیگنال‌رسانی مهاری در لنفوسیت‌ها عمدتاً توسط پذیرنده‌های مهاری و همچنین توسط آنزیم‌هایی با نام E3 یوبیکوئیتین لیگازها میانجی‌گری می‌شود.

یوبیکوئیتین لیگازها مولکول‌های سیگنال‌رسان خاصی را به منظور تخریب نشان‌دار می‌نمایند. پاسخ‌های عملکردی همه سلول‌ها توسط یک تعادل بین سیگنال‌های فعال‌کننده و مهاری تنظیم می‌شود؛ بسیاری از پذیرنده‌های مهاری، فسفاتازهایی را که با رویدادهای سیگنالینگ وابسته به کیناز به دنبال فعال‌شدن پذیرنده و کمک پذیرنده‌های آنتی‌ژنی مقابله می‌کنند، فراخوانی و فعال می‌کنند (شکل ۲۱-۷). ما همچنین توضیح خواهیم داد که چگونه پذیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B عمل می‌کنند و چگونه لیگاز E3 یوبی‌کوئیتین می‌تواند سیگنال‌رسانی را در لنفوسیت‌ها تضعیف کند. ارتباط بیولوژیکی تضعیف سیگنال از طریق پذیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های T، و سلول‌های B به ترتیب در فصول ۴، ۱۵ و ۱۲ اشاره دارد.

پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK، سلول‌های B، و سلول‌های T

پذیرنده‌های مهاری نقش کلیدی در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B و سایر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی ایفا می‌کنند. اغلب اما نه همه پذیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی حاوی موتیف‌های ITIM در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند که می‌توانند فسفاتازهای دارای دومین SH2 را فراخوانی کنند و در نتیجه سیگنال رسانی را در یک روش مشابه و گسترده تضعیف می‌نمایند (شکل ۲۱-۷ را ببینید). واحدهای تیروزین درون ITIM های این پذیرنده‌ها توسط کینازهای خانوادهٔ SRC مرتبط با فعال‌شدن لنفوسیت، فسفوریله می‌شوند و همانطور که قبلاً شرح داده شد تیروزین فسفاتازهای حاوی دومین SH2 همچون SHP-1 و SHP-2 و یک اینوزیتول فسفاتاز حاوی دومین SH2 به نام SHIP را فراخوانی می‌کنند. SHP-1 و SHP-2 سیگنال رسانی آغاز شده با تیروزین کیناز در پذیرنده‌های فعال‌کننده در سلول‌های NK و همچنین در BCR و TCR (به ترتیب در سلول‌های B و T) را مهار می‌نمایند. SHIP واحدهای فسفات را از PIP3 برمی‌دارد. همان‌گونه که در قبل شرح داده شد، و در نتیجه فعالیت کیناز ـ PI3 در لنفوسیت‌ها، سلول‌های NK و سلول‌های ایمنی ذاتی را مهار می‌نمایند.

در سلول‌های NK، پذیرنده‌های مهاری به نام **KIRs** **(Killer cell immunoglobulin receptor)** (فصل ۴ را ببینید) حاوی دومین‌های Ig خارج سلولی است که می‌تواند مولکول‌های HLA کلاس I را شناسایی کرده و یک زیرگروه این پذیرنده‌ها حاوی ITIMهای سیتوزولی می‌باشند. پذیرنده مهاری CD94/NKG2A به یک مولکول MHC کلاس I غیرمعمول به نام HLA-E متصل می‌شود و زنجیرهٔ NKG2A این مولکول دایمر دارای ITIMهای سیتوزولی است.

پذیرنده‌های مهاری اصلی در سلول‌های T پروتئین‌های خانوادهٔ CD28 هستند. آنها همچنین کمک مهاری نیز نامیده می‌شوند تا بدین صورت از پذیرنده‌های کمک تحریکی افتراق داده شوند. یکی از این پذیرنده‌ها، **CTLA-4** (CD152) می‌باشد که دارای میل پیوندی بیشتر برای پروتئین‌های B7 در مقایسه با CD28 است و یک مهارکنندهٔ رقابتی برای تعامل B7-CD28 محسوب می‌شود. این پذیرنده پاسخ‌های ایمنی را عمدتاً از طریق از دور رقابت خارج کردن پذیرندهٔ فعال کننده CD28 در اتصال به لیگاندش یعنی کمک محرک B7 و نیز به واسطهٔ حذف مولکول‌های B7 از روی سلول‌های APC، مهار می‌کند. CTLA-4 در حفظ بی‌پاسخی (تولرانس) به آنتی‌ژن‌های خودی دخیل است و در این رابطه در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. پذیرندهٔ مهاری دیگر از همان خانواده، **PD-1** نام دارد که در رابطه با این مولکول نیز در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. PD-1 دارای ITIM و ITSMهای سیتوزولی است که هر دو از طریق سیگنال‌های مهاری فعال‌شدن سلول‌های T را متوقف می‌کند. وقتی ITSM فسفریله می‌شود، تیروزین فسفاتاز SHP2 را فراخوانی می‌کند که به واسطهٔ آن، فعالسازی سلول T از طریق کمپلکس TCR و CD28 متوقف می‌شود.

FcγRIIB یک تضعیف‌کنندهٔ مهم سیگنال رسانی در سلول‌های B فعال و همچنین در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشد که می‌تواند به کمپلکس‌های ایمنی دارای IgG از طریق دومین‌های Ig خارج سلولی متصل شود. این مولکول عمدتاً SHIP را فرا می‌خواند و سیگنال رسانی کیناز ـ PI3 را مهار می‌نماید. این پذیرنده فعال‌شدن سلول B را پس از تولید آنتی‌بادی کاهش می‌دهد و با جزئیات بیشتر در فصل ۱۲ شرح داده می‌شود.

تجزیه پروتئین‌های سیگنال‌رسان وابسته به یوبیکوئیتین

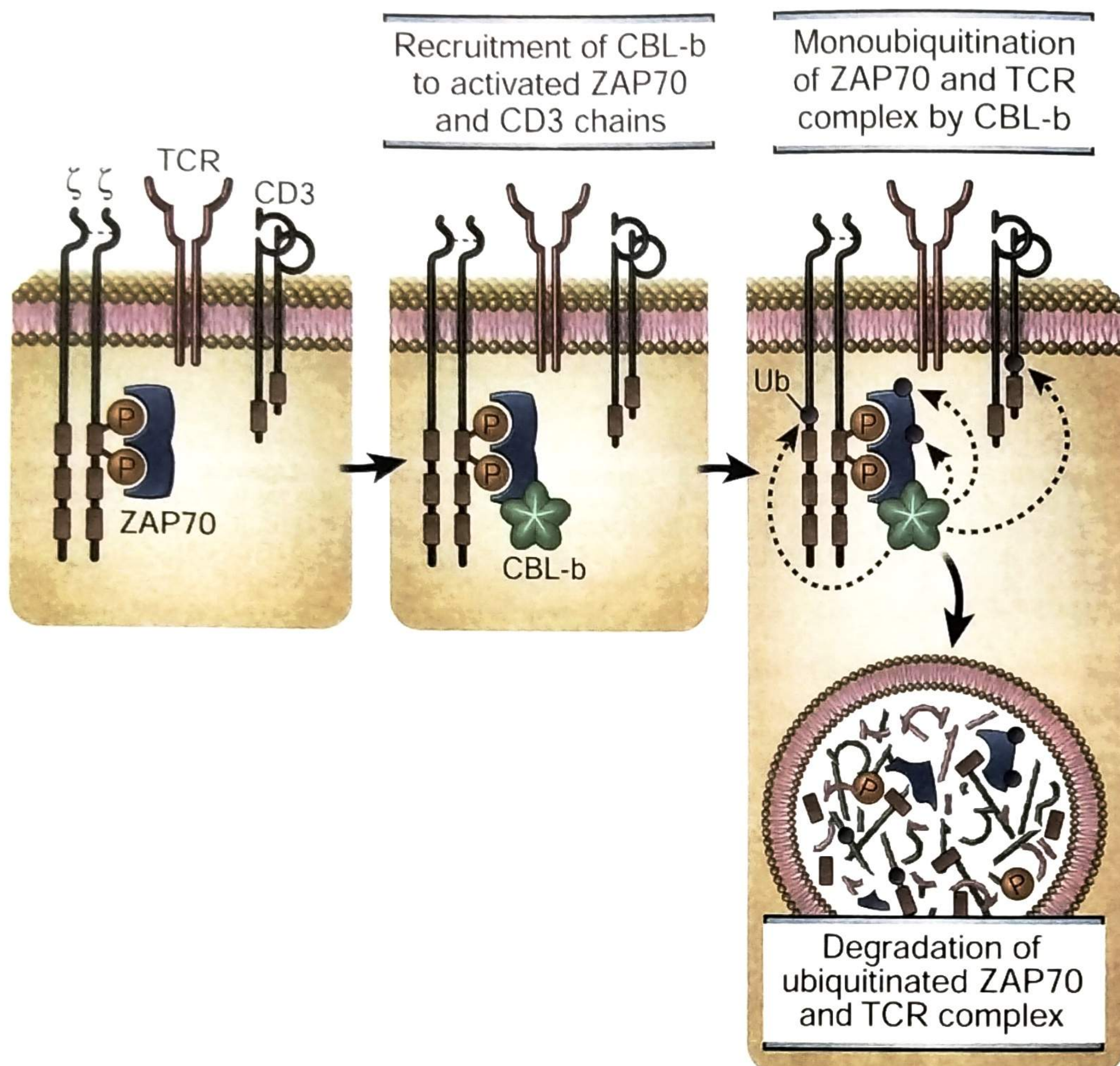
یکی از راه‌های اصلی تخریب پروتئین‌های هسته و سیتوزول، اتصال کووالان واحدهای یوبیکوئیتین به این پروتئین‌هاست. اگرچه یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌ها اغلب مرتبط با تخریب این پروتئین‌ها در پروتئازوم‌ها است، اما ممکن است پروتئین‌ها به صورت‌های مختلفی یوبیکوئیتینه شده و هر شکل یوبیکوئیتینه‌شدن یک عملکرد مختلف داشته باشد. در رابطه با انتقال سیگنال، دو نوع مختلف یوبیکوئیتینه‌شدن وجود دارد که از یک طرف تضعیف سیگنال و از طرف دیگر تولید سیگنال را میانجیگری می‌نمایند.

یوبیکوئیتینه‌شدن به اختصار در فصل ۶ در ارتباط با مسیر پردازش آنتی‌ژن به وسیله MHC کلاس I شرح داده شد. یوبیکوئیتین یک پروتئین ۷۶ آمینواسیدی است که به وسیله یک آنزیم E1 به صورت وابسته به ATP فعال شده و سپس به یک آنزیم E2 منتقل می‌شود که پس از آن یوبی‌کوئیتین فعال شده به صورت کووالان به واحدهای لیزین بر روی سوبسترای خاص که به وسیله لیگازهای یوبیکوئیتین E3 شناسایی می‌شوند، متصل می‌گردند. در بیشتر موارد پس از آنکه انتهای کربوکسی یک واحد یوبیکوئیتین به صورت کووالان به یک واحد لیزین بر روی پروتئین هدف متصل می‌شود، انتهاهای کربوکسی واحدهای یوبیکوئیتین بعدی به صورت کووالانت به واحدهای لیزین بر روی یوبیکوئیتین قبلی متصل می‌شود تا یک زنجیرهٔ پلی‌یوبیکوئیتین ایجاد شود. شکل زنجیرهٔ پلی‌یوبیکوئیتین متفاوت می‌باشد و بستگی به این دارد که کدام واحد لیزین اختصاصی بر روی مولکول یوبیکوئیتین قبلی در زنجیره، مکان اتصال کووالانی مولکول یوبیکوئیتین بعدی باشد و شکل زنجیرهٔ یوبیکوئیتین دارای پیامدهای عملکردی مهمی است. اگر لیزین در موقعیت ۴۸ اولین واحد یوبیکوئیتین با انتهای کربوکسی یوبیکوئیتین بعدی باند ایزوپپتید تشکیل دهد و به همین ترتیب ادامه یابد، یک زنجیرهٔ یوبیکوئیتین نوع لیزین-۴۸ تولید می‌شود که می‌تواند توسط کلاهک (Cap) پروتئازوم شناسایی شود و پروتئین یوبیکوئیتینه جهت تخریب در پروتئازوم نشان‌دار می‌شود. برخی از لیگازهای E3 یک نوع متفاوتی از زنجیرهٔ پلی‌یوبیکوئیتین تولید می‌کنند که پروتئین‌ها را جهت تخریب نشان‌دار نمی‌کند اما به جای آن ساختاری تولید می‌نمایند که پروتئین‌های نشان‌دار را به سایر پروتئین‌های اختصاصی متصل می‌نماید. این عملکرد در سیگنال رسانی NF-κB که بعداً شرح داده می‌شود، با اهمیت می‌باشد. در برخی اعمال، به خصوص هدف قراردادن پروتئین‌های غشایی جهت حرکت به سمت لیزوزوم‌ها به جای پروتئازوم‌ها، فقط یک واحد یوبیکوئیتین نیاز است تا به پروتئین هدف متصل شود.

چندین لیگاز E3 در سلول‌های T یافت شده است؛ برخی از آنها در فعال‌کردن و مابقی در تضعیف سیگنال دخیل هستند. شاخص‌ترین لیگاز E3 دخیل در ختم پاسخ‌های سلول T دیگر می‌باشد CBL-b هست اما چند لیگاز E3 دیگر اعمال مشابهی را انجام می‌دهند. فراخوانی CBL-b به کمپلکس TCR و پروتئین‌های آداپتور همراه باعث مونویوبیکوئیتینه‌شدن، اندوسیتوز و تجزیه لیزوزومی کمپلکس TCR می‌شود و این اتفاق مکانیسمی جهت تضعیف سیگنال رسانی TCR می‌باشد (شکل ۲۲-۷). سیگنال‌های CD28 فعالیت مهاری Cbl-b را بلوکه می‌نمایند و این مکانیسمی است که از طریق آن تحریک کمکی سیگنال‌های TCR را تقویت می‌نمایند. در موش‌های حذف ژن شدهٔ فاقد Cbl-b، سلول‌های T به آنتی‌ژن حتی بدون تحریک کمکی با واسطهٔ CD28 پاسخ می‌دهند و به طور غیرطبیعی مقادیر زیادی IL-2 تولید می‌نمایند. در این موش‌ها خودایمنی در نتیجهٔ فعالیت افزایش یافته سلول‌های T گسترش می‌یابد. شواهدی وجود دارد که آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند (به نام آنتی‌ژن‌های تولراژنیک نیز نامیده می‌شوند، نظیر آنتی‌ژن‌های خودی) لیگازهای یوبی‌کوئیتین را در سلول‌های T فعال کرده که موجب کاهش پروتئین‌های دخیل در سیگنال‌رسانی سلول می‌گردد. این روند مکانیسمی برای القای بی‌پاسخی به آنتی‌ژن است که آن را ***آنرژی*** می‌نامند (فصل ۱۵ را ببینید).

پذیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال سیگنال

سایتوکاین‌ها، مولکول‌های پیام‌رسان ترشحی سیستم ایمنی هستند که در فصول گذشته ذکر شده و در سراسر کتاب نیز مورد بحث قرار خواهند گرفت. در اینجا ما پذیرنده‌های سایتوکاین‌ها و مکانیسم‌های سیگنال رسانی آنها را شرح می‌دهیم.

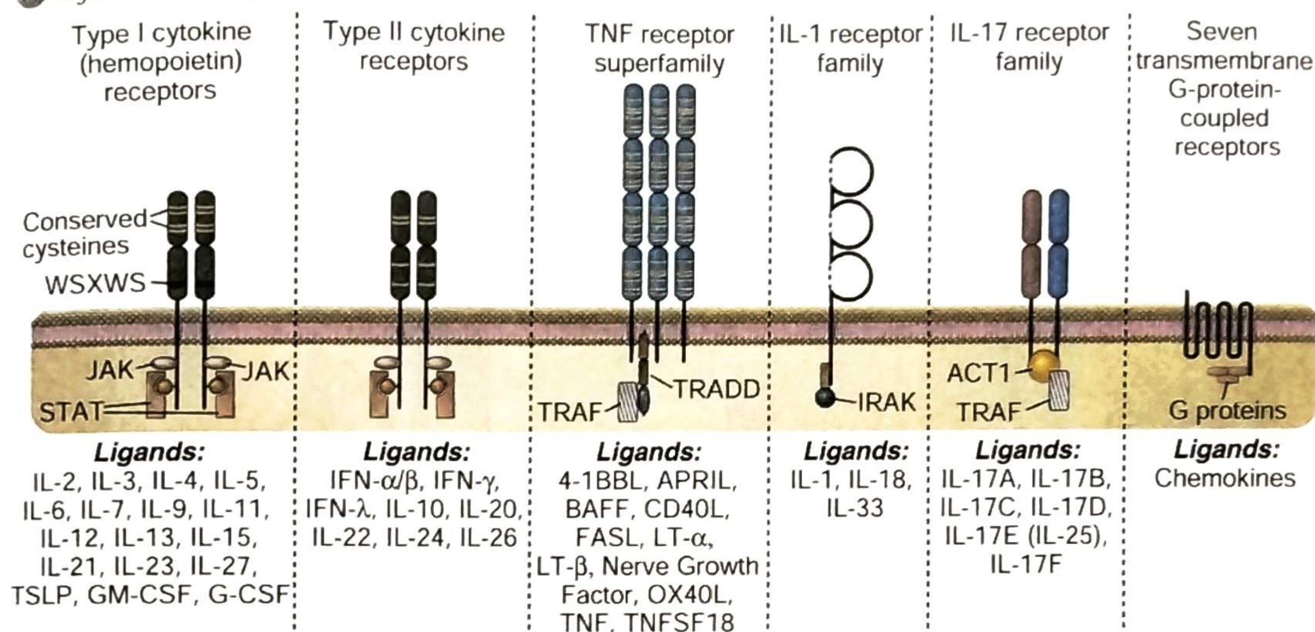


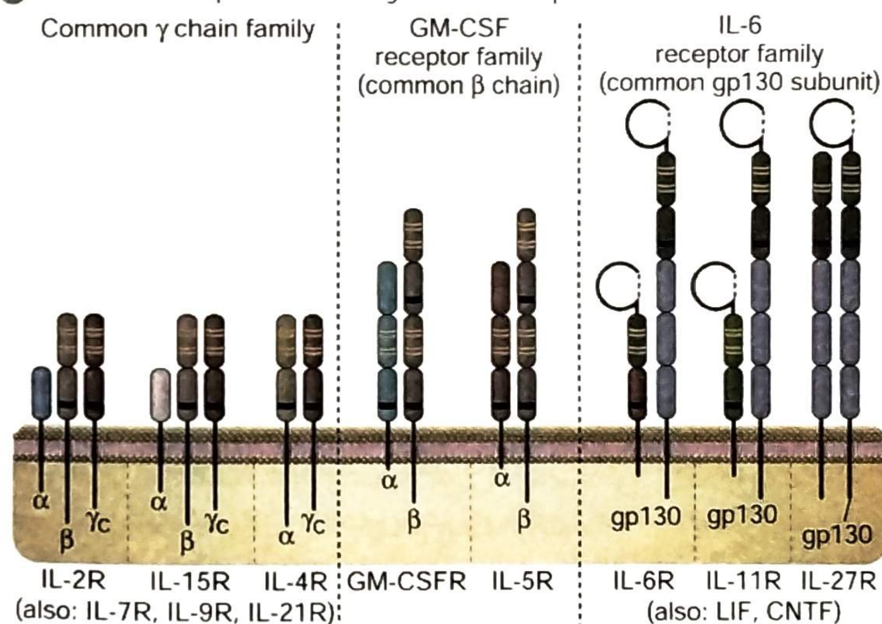
شکل ۲۲-۷. نقش یوبیکوئیتین لیگاز Cbl-b در ختم پاسخ‌های سلول T. CBL-b به کمپلکس TCR فرا خوانده می‌شود و در آنجامونویوبیکوئیتینه شدن ZAP70، CD3 و پروتئین‌های دیگری از کمپلکس TCR را تسهیل می‌نماید. این پروتئین‌ها به منظور تخریب پروتئولیتیک در لیزوزوم‌ها و سایر ارگانل‌ها (در شکل مشخص نشده است) هدف قرار می‌گیرند.

تمام پذیرنده‌های سایتوکاینی از یک یا چندین پروتئین غشاءگذر تشکیل شده‌اند که بخش خارج سلولی آنها مسئول اتصال به سایتوکاین‌ها و بخش سیتوپلاسمی آنها مسئول آغاز مسیرهای انتقال سیگنال درون سلولی می‌باشند. این مسیرهای انتقال سیگنال به دنبال تجمع پذیرنده‌ها که توسط لیگاند اختصاصی القا می‌شود، فعال می‌گردند و باعث می‌شوند تا بخش‌های سیتوپلاسمی دو یا چندین مولکول پذیرنده در روندی که مشابه با انتقال سیگنال توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T است، مجاور هم قرار بگیرند و در نتیجه فعالیت تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای منحصر به فردی را القاء می‌نمایند. در مورد خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF پذیرنده‌های سایتوکاینی، تریمرهای پذیرنده‌ای از قبل تشکیل شده پس از اتصال با لیگاندهای تریمری مربوطه دچار تغییر شکل فضایی می‌شوند.

انواع پذیرنده‌های سایتوکاینی

متداول‌ترین طبقه‌بندی پذیرنده‌های سایتوکاین‌ها، بر اساس تشابه ساختاری دومین‌های خارج سلولی اتصال





شکل ۲۳-۷. ساختار پذیرنده‌های سایتوکاینی. **A.** پذیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف را بر اساس ساختمان‌های حفاظت شده در دومین‌های خارج سلولی آنها و مکانیسم‌های انتقال سیگنال، به چند خانواده تقسیم می‌کنند. سایتوکاین‌ها یا سایر لیگاندهائی که به هر خانوادهٔ پذیرنده متصل می‌شوند، در زیر تصویر شماتیک آنها آورده شده‌اند. **B.** خانواده‌های مختلف پذیرنده‌های سایتوکاینی، زنجیره‌های زیرواحدی یکسان یا بسیار مشابه دارند. نمونه‌های انتخابی از پذیرنده‌های سایتوکاینی در هر گروه نشان داده شده‌اند. در خانوادهٔ زنجیرهٔ γ مشترک، پذیرنده‌های IL-2 و IL-5، زنجیرهٔ β به اشتراک می‌گذارند (CD122). در خانوادهٔ زنجیرهٔ β مشترک، زنجیرهٔ β به اشتراک گذاشته شده، CD131 می‌باشد. G-CSF: فاکتور محرک کلونی- گرانولوسیتی، GM-CSF: فاکتور محرک کلونی- گرانولوسیتی- مونوسیتی، IL: اینترلوکین، TNF: فاکتور نکروز توموری، WSXWS: تیروزین- سرین- X- تریپتوفان- سرین.

یابنده به سایتوکاین‌ها و مکانیسم‌های انتقال سیگنال درون سلولی مشترک صورت می‌گیرد (شکل ۲۳-۷). مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی مورد استفاده توسط هر یک از خانواده‌ها در بخش ذیل مطرح می‌شوند. خانوادهٔ TGF-β یک خانوادهٔ فاکتور رشد به خوبی شناخته شده است که در دسته‌بندی شکل ۲۳-۷ قرار نگرفته و مکانیسم سیگنال‌رسانی آن بعداً بحث خواهد شد.

پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I (خانوادهٔ پذیرندهٔ هماتوپوئیتین)

پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I دایمرها یا تریمرهایی می‌باشند که عموماً متشکل از زنجیره‌های منحصر به فرد متصل شونده به لیگاند و یک یا تعداد بیشتری زنجیره‌های انتقال دهندهٔ سیگنال هستند. این زنجیره‌های انتقال دهندهٔ سیگنال غالباً در پذیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف مشترک هستند. این زنجیره‌ها دارای یک یا دو دومین با یک جفت واحد سیستئین حفاظت شده و یک توالی پپتیدی مجاور غشاء حاوی یک موتیف تریپتوفان ـ سرین ـ X ـ تریپتوفان ـ سرین (WSXWS) می‌باشند (شکل A ۲۳-۷ را مشاهده کنید). توالی‌های حفاظت شده پذیرنده‌ها ساختارهایی را به وجود می‌آورند که به سایتوکاین‌های دارای ۴ رشته مارپیچ ـ آلفا با نام سایتوکاین‌های نوع I متصل می‌شوند اما ویژگی برای هر سایتوکاین توسط اسیدهای آمینه‌ای تعیین می‌گردد که از یک پذیرنده به پذیرندهٔ دیگر فرق می‌کند. این خانواده پذیرنده براساس تشابه‌های ساختاری یا استفاده از پلی‌پپتیدهای سیگنال رسان مشترک به زیرگروه‌هایی تقسیم می‌شوند (شکل B ۲۳-۷). یک گروه دارای یک جزء سیگنال رسان به نام زنجیرهٔ γ مشترک (γc یا CD132) است؛ در این گروه پذیرنده‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 وجود دارند. در این زیرگروه، برخی از پذیرنده‌ها یک یا دو زیرواحد زنجیرهٔ β (CD122 یا CD131) به اشتراک می‌گذارند وبرخی نیز فاقد زنجیرهٔ β می‌باشند. زیرگروه دیگر از پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I شامل پذیرنده‌های IL-6، IL-11 و IL-27 از زنجیرهٔ سیگنال‌رسان gp130 بهره می‌جویند. همانگونه که در ادامه شرح داده خواهد شد، تمام پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I مسیرهای سیگنال‌رسان JAK-STAT را به کار می‌گیرند.

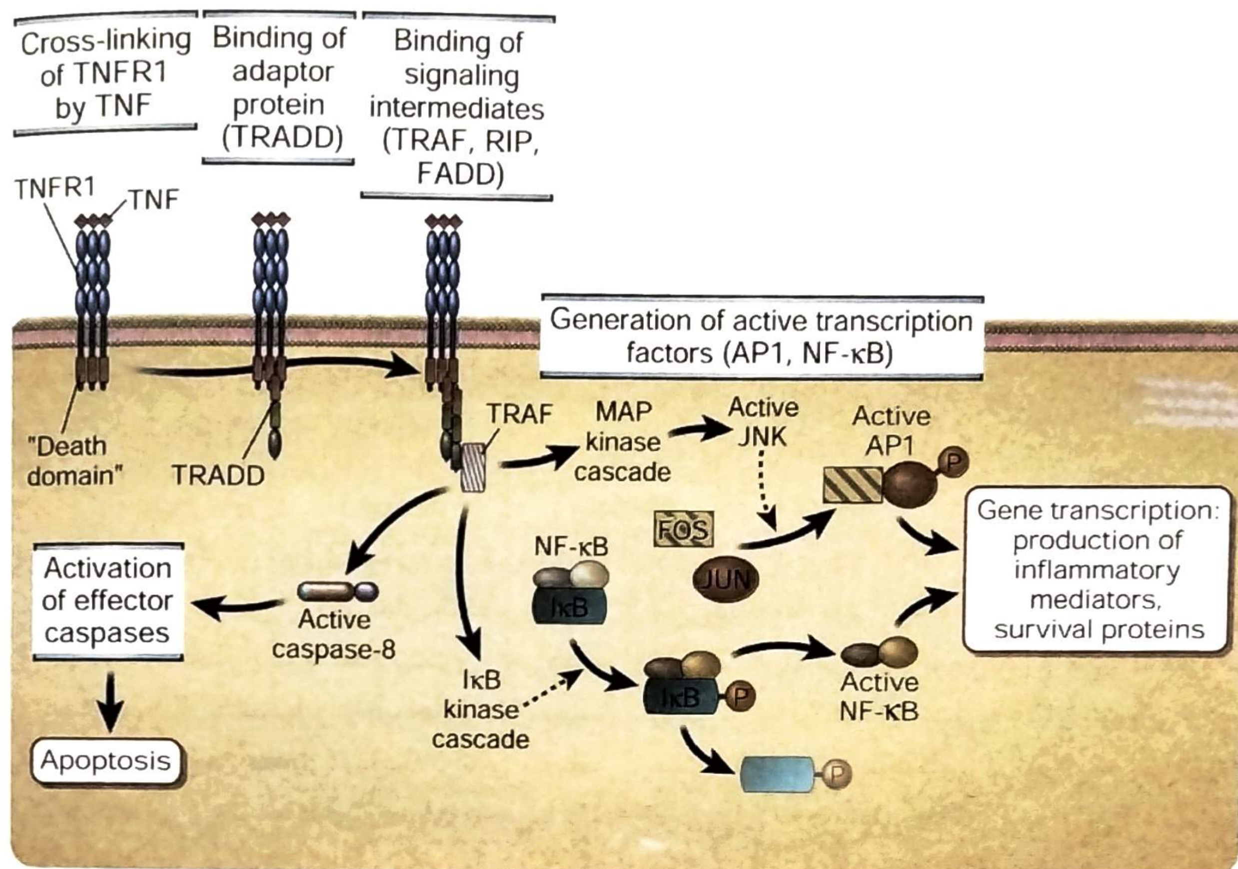
پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع II (خانوادهٔ پذیرندهٔ اینترفرون)

این خانواده از نظر داشتن دو دومین خارج سلولی با سیستئین‌های حفاظت شده به پذیرنده‌های نوع I شباهت دارند، اما پذیرنده‌های نوع II فاقد موتیف WSXWS هستند. تمامی پذیرنده‌های نوع II، همچون پذیرنده‌های نوع I مسیرهای انتقال سیگنال JAk/STAT را به کار می‌گیرند. این خانواده شامل پذیرنده‌هایی برای اینترفرون‌ها و برای IL-10، IL-20 و IL-22 می‌باشد.

خانواده پذیرندهٔ TNF

این پذیرنده‌ها جزئی از خانوادهٔ بزرگ (عمدتاً سوپرفامیلی TNFR نامیده می‌شوند) تریمرهای از پیش تشکیل شده (برخی از آنها لیگاندهای متصل به غشا را شناسایی کرده و به عنوان پذیرنده‌های سایتوکاینی در نظر گرفته نمی‌شوند) با دومین‌های خارج سلولی حفاظت شده غنی از سیستئین و مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی داخل سلولی مشترک می‌باشند که به طور خاصی بیان ژنی و در برخی موارد آپوپتوز را تحریک می‌نمایند. پذیره‌های مهم این خانواده در فصول دیگر در مفهوم‌های بیولوژیکی بحث خواهد شد. این پذیرنده‌ها شامل پذیرنده‌های TNF، TNFR1 و TNFRII، پروتئین CD40، Fas، پذیرندهٔ لنفوتوکسین و خانوادهٔ پذیرندهٔ BAFF در میان سایر پذیرنده‌ها می‌باشند. لیگاندهای این پذیرنده‌ها نیز تریمر می‌باشند. برخی از این لیگاندها متصل به غشاء بوده در حالی که بقیه پروتئین‌های ترشحی محلول هستند.

اتصال لیگاندها به پذیرنده‌های تریمری از قبل تشکیل شده، به طور خاصی تغییر شکل فضایی را القاء می‌نمایند و پروتئین‌های آداپتور را به مجموعه پذیرنده فرا می‌خواند. این آداپتورها به نوبهٔ خود آنزیم‌هایی همچون لیگازهای یوبیکوئیتین E3 که پلی‌یوبیکوئیتیناسیون غیر تخریبی را میانجی‌گری می‌نماید و پروتئین کینازها که سیگنال‌رسانی پایین‌دست را آغاز می‌نمایند، فرا می‌خوانند. در مورد پذیرندهٔ TNF در شکل ۲۴-۷، نشان داده شده پذیرنده، پروتئین آداپتور (TNF receptor-associated death (TRADD) domain) را فرا می‌خواند و TRADD به نوبه خود می‌تواند پروتئین‌هایی به نام TRAFها (TNF receptor

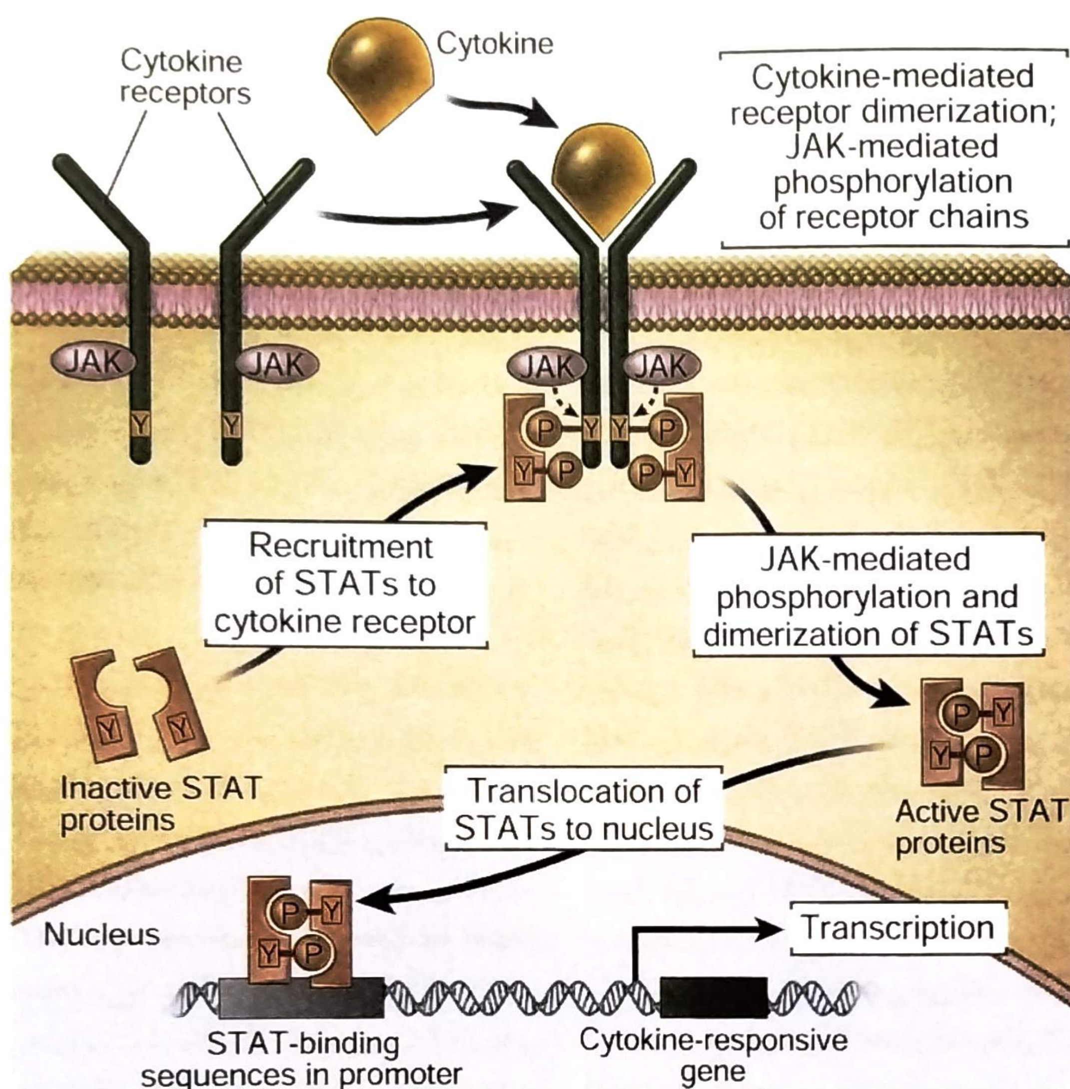


شکل ۲۴-۷. سیگنال رسانی از طریق پذیرندهٔ TNF می‌تواند باعث فعال‌شدن NF-κB و MAP کیناز یا القاء مرگ آپوپتوتیک شود. اتصال لیگاند به پذیرندهٔ TNF نوع I باعث فراخوانی یک پروتئین آداپتور به نام TRADD می‌شود که این پروتئین به نوبه خود می‌تواند مولکول‌های TRAF (E3 یوبیکوئیتین لیگاز) و کیناز RIP1 را فعال نماید. وقایع پائین‌دست شامل فعال‌شدن مسیر NF-κB و مسیر JNK MAP کیناز یا القاء مرگ آپوپتویک می‌باشد. MAP: پروتئین فعال شده با میتوژن، NF-κB: فاکتور هسته‌ای κB، TNF: فاکتور تومور نکروزیس، TRAF: فاکتور وابسته به گیرندهٔ TNF، TRADD: دومین مرگ وابسته به گیرنده TNF.

(associated factor) را به کار بگیرند که دارای یک نوع فعالیت منحصر به فرد E3 لیگاز می‌باشند که در بخش سیگنال‌رسانی NF-κB بحث خواهد شد. پذیرندهٔ نوع I TNF (دو نوع متفاوت پذیرنده برای TNF وجود دارد) و FAS (CD95) همچنین می‌توانند آداپتورها را فراخوانی کنند که منجر به فعال‌شدن کاسپاز ـ ۸ می‌شوند و در نتیجه این پذیرنده‌ها در برخی سلول‌ها، می‌توانند آپوپتوز را القاء نمایند.

خانوادهٔ *IL-1*

پذیرنده‌های این خانواده دارای یک توالی مشترک محافظت شده سیتوزولی به نام دومین Toll-like/ IL-1 TIR (receptor) می‌باشند و مسیرهای انتقال سیگنال مشابهی را درگیر می‌نمایند که نسخه‌برداری ژن‌های جدیدی را القاء می‌کنند. سیگنال‌رسانی TLR در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته است. به طور خلاصه درگیرشدن IL-1R یا TLRها باعث دایمرشدن پذیرنده و فراخوانی یک یا تعداد بیشتری از چهار آداپتور دارای دومین TIR به سمت دومین TIR موجود در دم سیتوپلاسمی پذیرنده می‌شود. آداپتورها، TLRها را به اعضاء متفاوت خانواده IRAK (IL-IR-associated kinase) متصل می‌نمایند. IRAKها می‌توانند به نوبه خود آداپتورها را به TRAF6، یک E3 یوبیکوئیتین لیگاز مورد نیاز برای فعال‌شدن NF-κB، متصل نمایند. سایر وقایع پایین دست سیگنال‌رسانی TLR شامل فعال‌شدن MAP کیناز و فسفوریله‌شدن IRF3 و IRF7 (القاءکننده‌های نسخه‌برداری اینترفرون‌های نوع I) می‌باشند. جنبهٔ دوم سیگنال‌رسانی TLR (فعال‌شدن IRF3 و IRF7) در مفهوم



شکل ۲۵-۷. سیگنال‌رسانی JAK-STAT القا شده توسط سایتوکاین‌ها. اتصال لیگاند به پذیرنده‌های سایتوکاین‌های نوع I و نوع II باعث فعال‌شدن یک تیروزین کیناز JAK همراه، فسفوریله‌شدن دم سیتوپلاسمی و فراخوانی فعال‌کنندهٔ نسخه‌برداری دارای دومین SH2 (STAT) به پذیرنده می‌شود. STAT فراخوانده شده در پی‌فسفوریلاسیون توسط JAK فعال و دایمر می‌شود و پس از ورود به هسته بیان ژن‌های هدف سایتوکاینی را القاء می‌نماید. JAK, janus kinases; STATs, signal transducers and activators of transcription

حالت ضد ویروسی در فصل ۴ اشاره شده است. آداپتورهای مختلف TLRها را به سیگنال‌رسانی NF-κB، فعال‌شدن MAP کیناز و فعال شدن IRF3 ارتباط می‌دهند. مکانیسم‌های مرتبط با سیگنال‌رسانی IL-1R/TLR و فعال‌شدن NF-κB در ادامه بحث خواهد شد.

خانوادهٔ *IL-17*

پذیرنده‌های این خانواده اولیگومرهای پیش‌ساخته‌ای هستند که شامل ترکیب متنوعی از زنجیره‌های IL-17R A، B، C، D و E می‌باشند. هر زنجیرهٔ پذیرنده یک پروتئین داخل غشایی نوع I است که حاوی دو دومین فیبرونکتین نوع III خارج سلولی و یک موتیف داخل سلولی SEFIR می‌باشند که با موتیف TIR که در مبحث سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ IL-1 شرح داده شد، شباهت نسبی دارند. با این حال موتیف SEFIR نمی‌تواند باعث فراخوانی آداپتورها برای اتصال به TLRها و پذیرندهٔ IL-1 نمی‌شود. این موتیف به آداپتور ACT-1 که دارای موتیف SEFIR است متصل شده که به فراخوانی TRAF6 کمک نموده و به فعالسازی NF-κB

منجر می‌شود. موتیف‌های اضافی سیتوپلاسمی برای فعال‌شدن سایر مسیرها، شامل مسیر Erk و فاکتورهای نسخه‌برداری خانوادهٔ C/EBP مورد نیاز می‌باشند.

سایتوکاین‌های مختلفی از اعضای خانوادهٔ IL-17 وجود دارند که در فصل بعدی عمدهٔ تأکید ما بر آنهایی خواهد بود که در بحث خودایمنی و التهاب بهترین اثر را دارند؛ برای مثال IL-17A و IL-17-F. نقش IL17-B، C و D به طور ناچیزی شناخته شده است و IL-17-E که همچنین با نام IL-25 نیز شناخته می‌شود، پاسخ‌های Th2 را پیش می‌برد. همودایمر IL-17A و همودایمر IL-17-F هترودایمر پیش‌ساخته‌ای از IL-17RA و IL-17RC و IL-17E/IL-25 دایمری از IL-17RB و IL17RA را به کار می‌گیرد.

سیگنال‌رسانی به وسیله JAKها و STATها

پذیرنده‌های سایتوکاینی از خانواده‌های پذیرنده نوع I و نوع II مسیرهای انتقال سیگنالی را درگیر می‌نمایند که با دخالت تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای به نام کینازهای Janus (JAKs) و فاکتورهای نسخه‌برداری به نام (signal transducer and activator of (STATs) transcription) می‌باشند. کشف مسیرهای JAK-STAT با بررسی‌های بیوشیمیایی و ژنتیکی سیگنال‌رسانی اینترفرون‌ها هم اکنون به خوبی مشخص شده‌اند (شکل ۲۵-۷). چهار نوع جانوس کیناز (JAK1-3 و TYK2) و هفت STAT (STAT1-4, 5a, 5b, 6) شناخته شده وجود دارد.

ترتیب وقایع سیگنال‌رسانی در مسیر JAK-STAT به خوبی شناخته شده است. آنزیم‌های JAK غیرفعال به صورت غیرکووالان به دومن‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و II متصل می‌شوند. زمانی که دو مولکول پذیرنده از طریق اتصال به یک مولکول سایتوکاین در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند، JAKهای همراه با پذیرنده فعال می‌شوند و واحدهای تیروزین در قسمت‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مجتمع شده را فسفوریله می‌نمایند. سپس برخی از این واحدهای فسفوتیروزین پذیرنده‌ها شناسایی می‌شوند و به دومین‌های SH2 (SRC homology 2) پروتئین‌های STAT سیتوزولی مونومر متصل می‌شوند. بنابراین پروتئین‌های STAT به مجاور JAKها آورده می‌شوند و توسط کینازهای همراه با پذیرنده فسفوریله می‌شوند. دومین SH2 یک مونومر STAT می‌تواند به یک واحد فسفوتیروزین بر روی پروتئین STAT مجاور متصل شود. دایمرهای STAT که تولید می‌شوند به هسته مهاجرت می‌نمایند و در آنجا به توالی‌های DNA اختصاصی در نواحی پروموتور ژن‌های پاسخ دهنده به سایتوکاین متصل می‌شوند و نسخه‌برداری ژن را فعال می‌نمایند.

یک سؤال جالب این می‌باشد که چگونه اختصاصی‌بودن پاسخ‌ها، به تعداد زیادی از سایتوکاین‌های متفاوت با وجود تعداد محدود JAKها و STATهای مورد استفاده توسط تعداد زیادی از پذیرنده‌های سایتوکاینی قرار می‌گیرد. پاسخ احتمالی این می‌باشد که توالی‌های اسید آمینه‌ای منحصر به فردی در پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوت، جایگاهی را برای اتصال اختصاصی فراهم می‌نماید و در نتیجه ترکیب‌های متفاوتی از Jakها و STATها را فعال می‌نمایند. دومین‌های SH2 پروتئین‌های STAT مختلف به طور انتخابی به فسفوتیروزین‌ها و بنیان‌های مجاور از پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوت متصل می‌شوند. این توضیح غالباً مسئول فعال‌شدن STATهای خاصی از طریق پذیرنده‌های سایتوکاینی مختلف و در نتیجه مسئول سیگنال‌رسانی سایتوکاین به صورت اختصاصی می‌باشد. چندین پذیرندهٔ سایتوکاینی نوع I و نوع II هترودایمرهایی از دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی مخصوص می‌باشند که هر یک به یک JAK متفاوت متصل می‌شوند. علاوه بر این، دو STAT متفاوت در پی فسفوریله‌شدن دایمر می‌شوند. بنابراین تعداد قابل توجهی از تنوع ترکیبی در سیگنال‌رسانی وجود دارد که از تعداد محدودی پروتئین‌های JAK و STAT می‌تواند تولید شود. زیرردهای پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I که از زنجیرهٔ γ مشترک استفاده می‌کنند همگی برای سیگنال‌رسانی از کیناز JAK3 بهره می‌جویند. JAK3 تنها کیناز JAK است که بیان گسترده ندارد و به میزان زیادی به سلول‌های ایمنی محدود است و تنها از طریق پذیرنده‌های حاوی γc فعال می‌گردد. پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I از خانوادهٔ IL-6 برای فعالسازی STAT3 از JAK2 بهره می‌جویند. برخی دیگر از سایتوکاین‌ها نیز STAT3 را فعال می‌کنند.

بسیاری از JAKها و STATها با بیماری‌های انسان در ارتباط بوده و اهداف عوامل درمانی قرار می‌گیرند. موتاسیون‌ها در عملکرد JAK2 عامل سندرم

myelodysplastic به همراه آنمی آپلاستیک و پلی‌سیتمی ورا (polycytemia vera) می‌باشد. موتاسیون‌های تأثیرگذار روی زنجیرهٔ γc یا به میزان کمتر از JAK3، عامل نقص ایمنی مختلط شدید می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید). موتاسیون‌های منفی غالب در STAT3، عامل ایجاد یک نقص ایمنی مرتبط با اختلال در پاسخ‌های Th17 می‌باشد. موتاسیون‌های فعال کننده در STAT3 از ویژگی‌های مشخصه لوکمی لنفوسیتیک با گرانول‌های بزرگ (large granular lymphocytic leukiemia)، است که تکثیر بدخیم سلول‌های NK یا سلول‌های $CD8^+$ T می‌باشد. روشن‌شدن سیگنال‌رسانی JAK-STAT همچنین منجر به گسترش روش‌های درمانی جدید از طریق هدف قراردادن این مسیرها گردید. مولکول‌های کوچک آنتاگونیست‌های JAK برای درمان لوسمی میلوئیدی حاد و برخی بدخیمی‌های میلوئیدی دیگر و همچنین برای درمان برخی بیماری‌های التهابی از جمله آرتریت روماتوئید و پسوریازیس، تأیید شده‌اند.

سایتوکاین‌ها علاوه بر JAKها و STATها مسیرهای سیگنال‌رسانی و فاکتورهای نسخه‌برداری را نیز فعال می‌نمایند. برای نمونه زنجیرهٔ β پذیرندهٔ IL-2 مسیرهای MAP کیناز وابسته به RAS را فعال می‌نمایند که در نسخه‌برداری از ژن و تحریک رشد دخیل می‌باشند. سایر پذیرنده‌های سایتوکاین به طور مشابهی سایر مسیرهای سیگنال‌رسانی هماهنگ با مسیرهای JAK-STAT فعال می‌نمایند تا پاسخ‌های بیولوژیک به سایتوکاین‌ها را تحریک نمایند. تکثیر سلول‌های T که به میزان قابل توجهی تحت تأثیر سایتوکاین‌هایی نظیر IL-2 آغاز می‌گردد، توسط برخی مولکول‌های کوچک سرکوب کنندهٔ ایمنی مورد هدف قرار می‌گیرد. پروتئین کیناز مهم پایین دست که ترجمهٔ پروتئین و رشد سلول در تعداد زیادی از انواع سلول‌ها، نظیر سلول‌های T در حال تقسیم را تنظیم می‌کند، mTOR نام دارد. همان‌گونه که از نام این پروتئین مشخص است، توسط Rapamycin، ترکیبی که به صورت کلینیکی به عنوان سرکوب کنندهٔ ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد، مهار می‌گردد.

چندین مکانیسم تنظیم منفی مسیرهای JAK-STAT شناسایی شده‌اند. پروتئین‌هایی با نام suppressor of cytokine signaling (SOCS) به عنوان آداپتورها برای فعالیت E3 لیگاز چند زیرواحدی عمل می‌نمایند. آنها می‌توانند به STATها و JAKهای فعال متصل شوند و اتصال محکم به لیگازهای E3، JAKها و STATها را یوبیکوئیتینه می‌کنند و بنابراین آنها را جهت تخریب با واسطه پروتئازوم آماده می‌نمایند. میزان پروتئین‌های SOCS توسط لیگاندهای TLR، خود سایتوکاین‌ها و توسط محرک‌های دیگر تنظیم می‌شوند. SOCS به عنوان تنظیم کننده‌های فیدبک منفی برای فعال‌شدن سلول‌ها با واسطه سایتوکاین عمل می‌نمایند. سایر مهارکننده‌های سیگنال‌رسانی JAK-STAT شامل تیروزین فسفاتازهایی همچون SHP-1 و SHP-2 می‌باشد که قادر به دفسفوریله و در نتیجه غیرفعال‌کردن مولکول‌های JAK هستند. خانواده دیگر پروتئین‌های مهاری، protein inhibitor of activated stat (PIAS) نامیده می‌شوند. پروتئین‌های PIAS به STATهای فسفوریله متصل می‌شوند و واکنش آنها با DNA را مهار می‌نمایند. هم اکنون مشخص شده که پروتئین‌های PIAS با فاکتورهای نسخه‌برداری دیگر همراه با سیگنال‌رسانی سایتوکاین، همچون NF-κB و SMADها (فاکتورهای نسخه‌برداری پایین‌دست اعضاء خانوادهٔ پذیرندهٔ TGF-β) واکنش می‌دهند و آنها را مهار می‌نمایند.

مسیرهای فعال‌شدن NF-κB

NF-κB گروهی از فاکتورهای نسخه‌برداری که از نظر ساختاری مرتبط می‌باشند که نقش مرکزی در التهاب، فعال‌شدن لنفوسیت، بقای سلولی و شکل‌گیری اندام‌های لنفاوی ثانویه ایفاء می‌نمایند. اعضای خانوادهٔ NF-κB نقش مهمی در تکامل لنفوسیت‌ها و در پاتوژنز بسیاری از سرطان‌ها از جمله نئوپلاسم‌های بدخیم مشتق از لنفوسیت‌های فعال ایفا می‌کنند. NF-κB توسط سایتوکاین‌های خانواده IL-1، TNF و IL-17 و همچنین القای تحریک TLR در پایین‌دست و نیز شناسایی آنتی‌ژن فعال می‌گردد. در اینجا در مورد NF-κB به عنوان یک فاکتور نسخه‌برداری نمونه با نقش‌های اساسی در ایمنی ذاتی و آداپتیو بحث خواهد شد.

پنج پروتئین NF-κB وجود دارند. دومینی که در همه پروتئین‌های NF-κB مشترک است دومین متصل شونده به DNA به نام دومین شبه REL می‌باشد. برای آنکه یک فاکتور نسخه‌برداری فعال شود، باید هم به DNA متصل شود

و هم دارای یک دومین فعال‌سازی باشد که بتواند آغاز نسخه‌برداری را تسهیل نماید. سه پروتئین NF-κB دارای دومین‌های شبه REL و دومین‌های فعال‌سازی است این سه پروتئین P65/REL-A، REL-B و c-REL می‌باشند. پروتئین‌های NF-κ1/RELA، RELB و c-REL می‌باشند. پروتئین‌های NF-κB1/p50 و NF-κB2/p52 دارای یک دومین شبه REL متصل شونده به DNA اما فاقد دومین‌های فعال‌سازی هستند. NF-κB1 به طور نمونه هترودایمرهای فعال با p65/REL-A یا با c-REL و $NF\text{-}\kappa B_2$ با REL-B تشکیل می‌دهد.

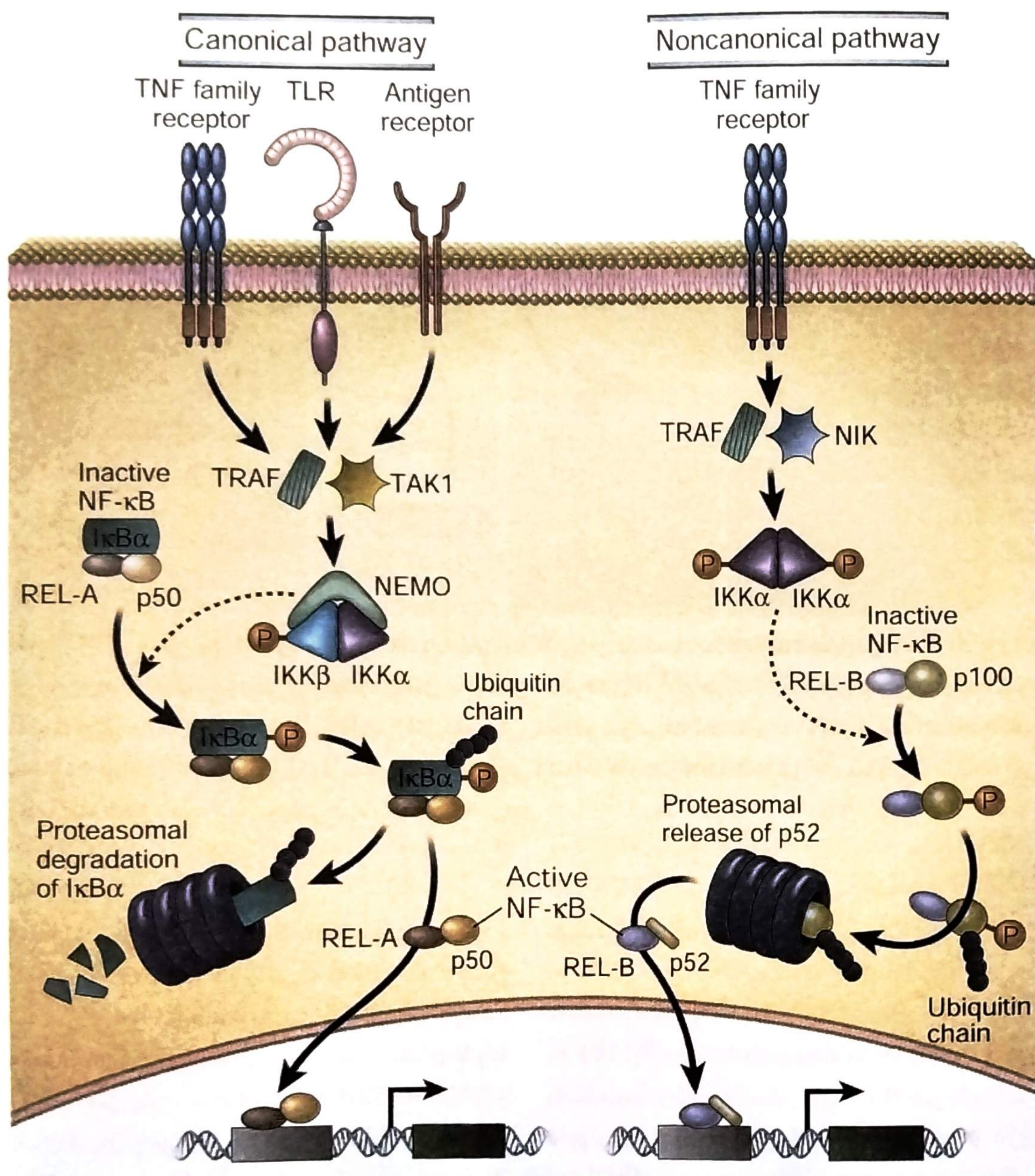
دو مسیر برای فعال‌شدن NF-κB وجود دارد به نام‌های مسیر متعارف و مسیر نامتعارف (شکل ۲۶-۷).

عمدهٔ محرک‌هایی که NF-κB را فعال می‌کنند، این کار را از طریق القای مسیر متعارف انجام می‌دهند (همان‌گونه که از نامش برمی‌آید). این مسیر از طریق تعدادی از پذیرنده‌های دخیل در التهاب نظیر TLRها، IL-1R و برخی اعضای خانوادهٔ TNFR مانند TNFRI فعال می‌گردد. همچنین این مسیر در زمینهٔ فعال‌سازی لنفوسیت‌ها از طریق BCR و TCR نیز فعال می‌شود. مسیر متعارف منجر به لوکالیزه شدن هسته‌ای هترودایمرهای NF-κB1 فعال از نظر نسخه‌برداری به همراه P65/REL-A یا C-REL می‌گردد. NF-κB1/P50 به صورت طبیعی حاوی بخش‌های مستقر در سیتوزول متصل به یک مهارکنندهٔ NF-κB به نام IκBα است و لذا در سلول‌های غیرفعال نمی‌توانند به هسته دسترسی داشته باشند (شکل ۲۶-۷ را ببینید). مسیر متعارف NF-κB نشان‌دار شدن و تخریب IκBα را القاء می‌نماید و به فاکتور نسخه‌برداری NF-κB هترودایمر آزادشده اجازهٔ مهاجرت به هسته را می‌دهد. اغلب پذیرنده‌های فعال‌کننده NF-κB از طریق القاء این مسیر، NF-κB را فعال می‌نمایند. دو نوع بسیار متفاوت از وقایع پلی‌یوبیکوئیتیناسیون برای فعال‌شدن NF-κB متعارف لازم است. تعداد اندکی مراحل مشترک در مسیر متعارف وجود دارد که قابل تعمیم به همه سیگنال‌های ورودی بالادست می‌باشد.

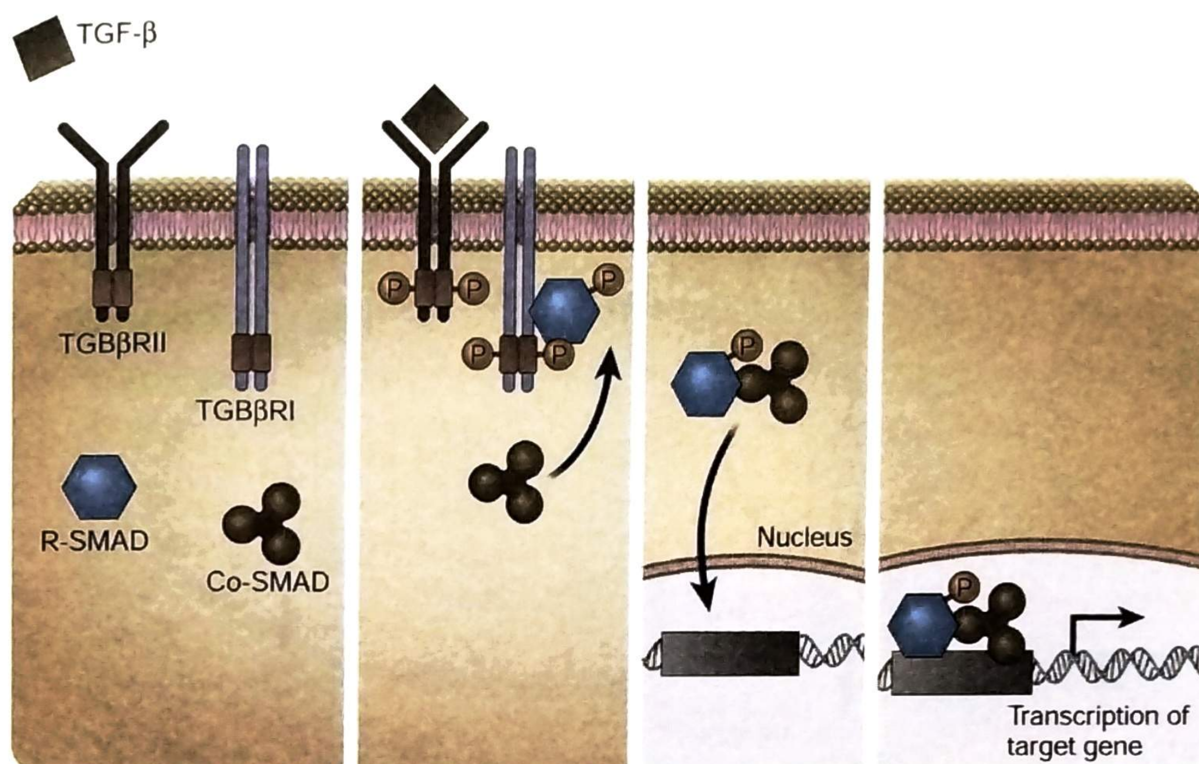
- سیگنال‌رسانی بالادست منجر به فعال‌شدن یک نوع خاصی از یوبیکوئیتین لیگاز E3 می‌شود که می‌تواند یک لیزین ۶۳از زنجیرهٔ یوبیکوئیتین را به یک پروتئین به نام NEMO یا IKKγ که زیرواحد غیرکاتالیتیکی یک مجموعه آنزیمی تریمری به نام مجموعه کیناز IκB (IKK) است، اضافه نماید. این مجموعه IKK حاوی دو زیرواحد دیگر به نام‌های IKKα و IKKβ است که هر دو دارای توانایی کینازهای سرین/ ترئونین فعال از نظر کاتالیتیکی هستند. یوبیکوئیتیناسیون NEMO به IKKβ اجازه می‌دهد تا توسط یک کیناز بالادست فعال شود.
- IKKβ فعال پروتئین مهاری متصل به NF-κB، IκBα، را بر روی دو زیرواحد سرین اختصاصی فسفوریله می‌کند و در نتیجه این پروتئین را جهت یوبیکوئیتینه‌شدن لیزین ـ ۴۸ نشان‌دار می‌نماید.
- IκBα پلی‌یوبیکوئیتینه‌شده جهت تخریب در پروتئازوم نشان‌دار می‌شود و سپس هترودایمر NF-κB متعارف آزاد می‌شود تا وارد هسته شود (شکل ۲۶-۷).

ما قبلاً بحث کردیم که چگونه سیگنال‌رسانی TCR و BCR در فعال‌سازی PKC-θ و PKC-β به ترتیب مشارکت می‌نمایند. این PKCها می‌توانند یک پروتئین به نام CARMA1 را فسفریله نمایند که از یک کمپلکس با دو پروتئین به اسامی BCL-10 و MALT1 تشکیل شد. کمپلکس CARMA1/MALT1/BC1-10 می‌تواند در فعال‌شدن یک یوبیکوئیتین لیگاز E3 نوع لیزین ـ ۶۳ به نام TRAF6 شرکت نماید. TRAF6 فعال می‌تواند TAK1 را فعال نماید و همچنین یک زنجیرهٔ یوبیکوئیتین لیزین ـ ۶۳را به NEMO اضافه کند در نتیجه فعال‌شدن IKKβ را تسهیل می‌نماید. TLRها، IL-17R و IL-1R نیز TRAF6 را فعال می‌کنند تا فعال‌شدن IKK را آغاز نماید. تعداد زیادی از خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF از جمله پذیرندهٔ TNF و CD40 می‌توانند سیگنال‌رسانی NF-κB متعارف را از طریق فعال‌کردن سایر پروتئین‌های TRAF همچون TRAF2، TRAF3 و TRAF5 فعال نمایند.

مسیر مجزای سیگنال‌رسانی NF-κB که مسیر نامتعارف (canoncal pathway) نامیده می‌شود، باعث پردازش پروتئین پیش‌ساز به نام P100 به P52 می‌شود لذا به هترودایمرهای $NF\text{-}\kappa B_2/P52$ و همراهش RELB اجازه می‌دهد تا به درون هسته وارد شوند. در سلول‌های فعال



شکل ۲۶-۷. مسیر NF-κB متعارف و غیرمتعارف. مسیر متعارف در سمت چپ نمایش داده شده است. پذیرنده‌های خانوادهٔ TNF، TLRها و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی. لیگاز E3 با القاء یا فعال می‌کنند که این لیگاز سپس NEMO/IKKγ، یک جزء از کمپلکس کیناز IκB (IKK) را پلی‌یوبیکوئیتینه می‌نماید و زنجیره‌های یوبیکوئیتین متصل به لیزین - ۶۳ را به وجود می‌آورد. تجزیه IκBα منجر به ورود NF-κB فعال به هسته می‌شود. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی PKC اختصاصی را فعال کرده که به نوبهٔ خود باعث فعالسازی مجموعهٔ CARMA-1/BCL10/MALT1 (نشان داده نشده است) و نهایتاً IKK می‌گردد. مسیر غیرمتعارف در سمت راست نمایش داده شده است. در این مسیر، برجسته‌ترین مشخصهٔ مسیرهای فعال‌شدهٔ پایین دست در پذیرندهٔ لنفوتوکسین βو پذیرنده BAFF، فعال‌شدن TRAF در پایین‌دست این پذیرنده‌ها و همچنین عملکرد یوبی‌کوئیتیناسیون وابسته به Lys-63 می‌باشد (نشان داده نشده است). جزئیات بیشتر در متن قرار دارد. NF-κB, Nuclear factor κB; PKC, protein kinase C; TLR, Toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; TRADD, TNF receptor-associated death domain; TRAF, TNF receptor-associated factor



شکل ۲۷-۷. مسیر سیگنال‌رسانی TGF-β. دایمرهای TGF-β پردازش شده به پذیرندهٔ TGFβRII متصل می‌شوند که یک پذیرندهٔ دایمر سرین/ ترئونین کیناز محسوب می‌گردد. TGFβRII فعال شده و سپس با دایمر TGFβRI که آن هم یک پذیرندهٔ سرین ترئونین کیناز است همراه و فسفوریله می‌گردند، TGFβRI که به صورت کاتالیتیکی فعال شده، سپس یک فاکتور رونویسی SMAD تنظیم شده با پذیرنده (یک R-SMAD نظیر SMAD2 و SMAD3) را فسفریله می‌کند که در سیتوزول قرار دارد و سپس با CO-SMAD، نظیر SMAD4، تشکیل یک هترودایمر می‌دهد. این هترودایمر SMAD وارد هسته شده و رونویسی ژن‌های هدف را القاء می‌کند.

نشده، پیش‌سازهای P100 به REL-B متصل می‌شود و کمپلکس P100/REL-B تا زمانی که P100 به P52 تبدیل نشود نمی‌تواند وارد هسته گردد. این مسیر در پایین‌دست تعداد معدودی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان اعضای خانوادهٔ TNFR، شامل پذیرندهٔ لنفوتوکسین β (LTBR) که ارگانوژنز اعضای لنفاوی را پیش می‌برد و رسپتور BAFF (BAFFR) که بقای سلول‌های B را تسهیل می‌کند، فعال می‌گردد. پذیرنده‌هایی نظیر LTβR و BAFFR که مسیر نامتعارف NK-κB را القا می‌کنند، همچنین از TRAFها برای فعال کردن کینازی به نام NIK استفاده می‌کنند که به نوبهٔ خود کمپلکس IKK-like که حاوی هومودایمرهای IKKα است را فعال می‌کند. این روند به فسفریله‌شدن P100، که نشانه‌گذاری آن برای یوبی‌کوئیتینه‌شدن و تخریب آن در سیتوزول می‌انجامد منجر به تولید کمپلکس نامتعارف NF-κB P52/REL-B می‌گردد لذا این کمپلکس می‌تواند به هسته مهاجرت کند (شکل ۲۶-۷ را ببینید).

سیگنال‌رسانی TGF-β

TGF-β_1 (Transforming growth factor-β_1) یک فاکتور رشد مهم در بیولوژی سلول‌های T و B می‌باشد. این سایتوکاین عضوی از خانوادهٔ بزرگ TGF-β و از نظر ساختاری مرتبط با فاکتورهای رشد است که به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و در بسیاری از جنبه‌های تکاملی در مهره‌داران و بی‌مهرگان و نیز در ترانسفورماسیون سلولی در سرطان، نقش اساسی دارد. در طی تمایز سلول‌های T، TGF-β در تکامل و گسترش سلول‌های T تنظیمی (فصل ۱۵ را ببینید) و سلول‌های Th17 (فصل ۱۰ را ببینید) نقش دارد. در ایمنی هومورال، TGF-β برای تعویض کلاس به IgA ضروری می‌باشد (فصل ۱۲ را ببینید).

TGF-β تازه سنتز شده در گلژی به دو بخش شکسته

می‌شود، یک پپتید C- ترمینال برای تشکیل فرم غیرفعال سایتوکین که دایمریزه می‌شود و یک پیش‌دومین N - ترمینال به نام LAP (Latency-associated peptide) که آن هم دایمریزه شده و به دایمر TGF-β غیرفعال، به صورت متصل باقی می‌ماند. پس از ترشح، دایمر LAP که هنوز به دایمر TGF-β غیرفعال متصل است، به صورت کووالان (با تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی) با پروتئین خاصی در ماتریکس خارج سلولی که به عنوان کمپلکس نهفته (Latent) شناخته می‌شود، ارتباط برقرار می‌کند. اینتگرین‌های αVموجود بر سلول‌های دیگر به LAP متصل شده و سپس اینتگرین فعال شده با اعمال نیروی فیزیکی منجر به گسست کمپلکس نهفته و آزادشدن دایمر فعال TGF-β می‌گردد. سپس، دایمرهای TGF-β در سطح سلول مجاور به پروتئین پذیرندهٔ TGFβRII دایمر متصل می‌شود.

سلول‌های پستانداران دارای هفت پذیرندهٔ مختلف از خانوادهٔ TGF-β تیپ I و پنج پذیرنده متفاوت تیپ II می‌باشند. پروتئین‌های TGFβRI و TGFβRII هر دو، پروتئین‌های دایمر غشاءگذر هستند که دومین خارج سلولی آنها به TGF-β متصل شده و دم سیتوزولیک آنها حاوی دومین‌های سرین/ ترئونین کیناز می‌باشند. پس از اتصال به TGFβRII، این پذیرنده به صورت کاتالیتیکی فعال شده و TGFβRI را فسفریله و فعال می‌کند. سپس، TGFβRI که به صورت کاتالیتیکی فعال شده، فاکتورهای نسخه‌برداری تنظیم شده پذیرندهٔ سیتوزولی از خانوادهٔ SMAD و یا R-SMAD (نظیر SMAD2 یا SMAD3)، را فسفریله می‌کند که پس از آن تمایل زیادی به یک CO-SMAD نظیر SMAD4 پیدا می‌کند. کمپلکس R-SMAD-CO-SMAD سپس وارد هسته شده و رونویسی از ژن‌های هدف TGF-β را القاء می‌کند (شکل ۲۷-۷). این ژن‌های هدف بسته به نوع سلول متفاوت می‌باشند. به عنوان مثال، در القای سلول‌های T تنظیمی محیطی یا القایی (فصل ۱۵ را ببینید)، سیگنال‌رسانی TGF-β بیان فاکتور رونویسی FOXP3 را القاء می‌نماید که جهت رشد و عملکرد مهاری این سلول‌های T تنظیمی، ضروری می‌باشد.

خلاصه

- پذیرنده‌های سیگنال‌رسان که بر روی سطح سلول قرار دارند و عموماً سیگنال‌رسانی را در سیتوزول آغاز می‌نمایند، که توسط یک فاز هسته‌ای که در طی آن بیان ژن دستخوش تغییر می‌گردد، دنبال می‌شود.
- انواع متفاوتی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان در ایمنی ذاتی و آداپتیو مشارکت می‌نمایند و رایج‌ترین دسته از آنها پذیرنده‌های ایمنی می‌باشند که متعلق به یک خانوادهٔ پذیرنده‌ای می‌باشند که در آن تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای، موتیف‌های ITAM حاوی تیروزین موجود بر روی دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌ها را در مجموعه پذیرنده فسفوریله می‌کند.
- برخی از انواع دیگر پذیرنده‌های ایمونولوژیک شامل خانوادهٔ تیروزین کیناز پذیرنده‌ای، پذیرنده‌های هسته‌ای، پذیرنده‌های سرپنتین متصل به پروتئین G هتروتریمر و پذیرنده‌های خانوادهٔ Notch می‌باشند.
- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی، همچنین پذیرنده‌های IgFc روی سلول‌های B و T عضوی از خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی می‌باشند.
- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌توانند محصولات متنوع گسترده‌ای براساس میل پیوندی و ظرفیت آنتی‌ژن تولید نمایند که قادرند تعداد متفاوتی ITAMها را فرا خوانند.
- کمک پذیرنده‌ها نظیر CD4 یا CD8 بر روی سلول‌های T و CD21(CR2) روی سلول‌های B، سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را افزایش می‌دهند. کمک پذیرنده‌ها به همان کمپلکس آنتی‌ژنی که توسط پذیرندهٔ آنتی‌ژن شناسایی می‌شود، متصل می‌شوند.
- سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌تواند توسط پذیرنده‌های مهاری نظیر CD22 و PD-1 که حاوی موتیف‌های ITIM سیتوزولی و گاهاً ITSM می‌باشند، تضعیف می‌شود.
- کمپلکس TCR از زنجیره‌های TCR α و β که در شناسایی آنتی‌ژن مشارکت می‌نمایند و نیز از زنجیره‌های سیگنال‌رسان حاوی ITAM، CD3 γ، δ و ε و همچنین هومودایمر ζ تشکیل شده است. هر یک از زنجیره‌های CD3 حاوی یک ITAM می‌باشد در حالی

که هر زنجیرهٔ ζ دارای سه ITAM است.

- اتصال لیگاند به TCR باعث فسفوریله‌شدن تیروزین در ITAMهای CD3 و ζ توسط کینازهای خانواده SRC می‌گردد و فراخوانی ZAP70 به ITAMهای فسفریله می‌شود. هر دومین SH2 از ZAP70 به یک تیروزین فسفوریله از ITAM متصل می‌شود. ZAP70 فعال شده واحدهای تیروزین آداپتورها را فسفوریله می‌نماید و آنزیم‌های پایین‌دست به سیگنالوزوم فراخوانده می‌شوند.
- آنزیم‌هایی همچون RAS و RAC که تعویض GTP و GDP را روی پروتئین‌های G کوچک انجام می‌دهند به آغاز مسیرهای MAP کیناز کمک می‌نمایند. این مسیرها منجر به القاء یا فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری همچون JUN و FOS (اجزاء فاکتور نسخه‌برداری AP-1) می‌شوند.
- فعال‌شدن PLCγ1 باعث آزادشدن IP3 از PIP2 می‌شود IP3 آزادسازی کلسیم از ذخایر داخل سلولی را تحریک می‌نماید. تخلیه کلسیم از ذخایر داخل سلولی موجب تسهیل بازشدن کانال CRAC می‌گردد. CRAC کانالی ذخیره کننده بر سطح سلول بوده که مقادیر بالای کلسیم داخل سلولی را حفظ می‌کند. کلسیم به کالمودولین متصل می‌شود و پروتئین‌های پایین‌دست از جمله کلسی‌نورین (یک فسفاتاز که ورود فاکتور نسخه‌برداری NFAT به هسته را تسهیل می‌نماید) را فعال می‌نماید.
- DAG در غشاء، زمانی که PLCγ1، IP3 را از PIP2 آزاد می‌نماید، تولید می‌شود. DAG می‌تواند PKC-θ را فعال نماید که علاوه بر موارد دیگر قادر به مشارکت در فعال‌کردن NF-κB می‌باشد.
- یک لیپید کیناز به نام PI3 کیناز PIP2 را به PIP3 تبدیل می‌نماید. PIP3 می‌تواند پروتئین‌های دارای دومین PH را به غشاء پلاسمایی فرا خواند و آنها را فعال نماید. PIP3 می‌تواند ITK را در سلول‌های T و BTK را در سلول‌های B فعال کند. PIP3، PDK1 (کینازی که می‌تواند یک کیناز پایین‌دست را به نام AKT فسفوریله نماید) را فعال می‌نماید و AKT در بقاء سلولی میانجی‌گری می‌کند.
- پذیرنده‌های کمک تحریکی سیگنال‌رسانی را به صورت مجزا از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آغاز می‌کند، اما سیگنال‌های خروجی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و پذیرنده‌های کمک تحریکی در هسته اثر تقویتی دارند. پذیرنده کمک تحریکی اصلی در سلول‌های T، CD28 می‌باشد.
- BCR از ایمونوگلبولین متصل به غشاء و یک هترودایمر Igα و Igβ (متصل به یکدیگر از طریق پیوند دی‌سولفیدی) ساخته شده است. Igα و Igβ هر دو دارای موتیف‌های ITAM در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند. مسیرهای سیگنال‌رسانی متصل به BCR به میزان زیادی شبیه مسیرهای سیگنال‌رسانی پایین‌دست TCR می‌باشند.
- تضعیف سیگنال‌رسانی پذیرنده ایمنی در سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و سلول‌های دیگری توسط پذیرنده‌های مهاری که غالباً دارای موتیف‌های حاوی تیروزین یا ITIMها در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند، و با فراخوانی فسفاتازها میانجی‌گری می‌شود.
- مکانیسم مهم دیگر تضعیف سیگنال شامل یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌های سیگنال‌رسان توسط لیگازهای یوبیکوئیتین E3 می‌باشد که پروتئین‌ها را برای تخریب داخل سلولی نشانه گذاری می‌کند.
- پذیرنده‌های سایتوکاینی براساس ساختار و مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی به گروه‌هایی تقسیم می‌شوند.
- تعداد زیادی از پذیرنده‌های سایتوکاینی از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای به نام JAKها استفاده می‌نمایند تا فاکتورهای نسخه‌برداری با نام STATها را فسفوریله نمایند. این پذیرنده‌ها پس از فسفریلاسیون، دایمریزه شده، به هسته مهاجرت کرده و نسخه‌برداری از ژن‌های هدف را القاء می‌کنند.
- برخی از پذیرنده‌های سایتوکاینی همچون آنهایی که از خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF هستند یا سیگنال‌رسانی متعارف و یا غیرمتعارف NF-κB را فعال می‌نمایند.
- سیگنال‌رسانی متعارف NF-κB در پایین‌دست تعداد زیادی از پذیرنده‌ها از جمله پذیرنده‌های سایتوکاینی خانوادهٔ TNF، TLRها و اعضاء خانوادهٔ IL-1R و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی فعال می‌شود. این مسیر شامل

فعال‌شدن IKKβ در کمپلکس IKK، فسفوریله‌شدن مهارکنندهٔ IκBα توسط IKKβ، یوبیکوئیتینه‌شدن و تخریب پروتئازومی IκBα و انتقال NF-κB به هسته می‌باشد.

- TGF-β بـه TGFβRII مـتصل شـده و TGFβRI را فسفریله و فعال نموده که آن نیز به نوبهٔ خود، R-SMAD را فسفریله و فعال می‌نماید. R-SMAD فسفریله شده سپس با CO-SMAD دایمر گردیده و ایـن دایـمر وارد هسته می‌شود و رونویسی از ژن‌های هدف را تـحریک می‌کند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Signal Transduction in Immune Cells

Wu N, Veillette A. SLAM family receptors in normal immunity and immune pathology. *Curr Opin Immunol*. 2016;38:45–51.

Wu X, Karin M. Emerging roles of lys63-linked polyubiquitylation in immune responses. *Immunol Rev*. 2015;266:161–174.

T Cell Receptor Structure and Signaling

Courtney AH, Lo WL, Weiss A. TCR signaling: mechanisms of initiation and propagation. *Trends Biochem Sci*. 2018;43:108–123.

Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:485–497.

Geltink RIK, Kyle RL, Pearce EL. Unraveling the complex interplay between T cell metabolism and function. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:461–488.

*Hedrick SM, Cohen DI, Nielsen EA, Davis MM. Isolation of cDNA clones encoding T cell-specific membrane-associated proteins. *Nature*. 1984;308:149–153; and Yanagi Y, Yoshikai Y, Leggett K, et al. A human T cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. *Nature*. 1984;308:145–149 *(These two reports describe the molecular cloning of the gene encoding one of the chains of the T cell receptor.)*

Man K, Kallies A. Synchronizing transcriptional control of T cell metabolism and function. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:574–584.

Mariuzza RA, Agnihotri P, Orban J. The structural basis of T-cell receptor (TCR) activation: an enduring enigma. *J Biol Chem*. 2020;295:914–925.

Trebak M, Kinet JP. Calcium signalling in T cells. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:154–169.

B Cell Receptor Structure and Signaling

Harwood NE, Batista FD. Early events in B cell activation. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:185–210.

Kurosaki T, Shinohara H, Baba Y. B cell signaling and fate decision. *Ann Rev Immunol*. 2010;28:21–55.

Kwak K, Akkaya M, Pierce SK. B cell signaling in context. *Nat Immunol*. 2019;20:963–969.

*Reth M. Antigen receptor tail clue. *Nature*. 1989;338:383–384 *(This was the first identification of a key signaling motif called an ITAM, which is important for signaling by the BCR, the TCR and many other immune receptors.)*

Signal Attenuation in Lymphocytes

Acuto O, Di Bartolo V, Michel F. Tailoring T-cell receptor signals by proximal negative feedback mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:699–712.

O'Leary CE, Lewis EL, Oliver PM. Ubiquitylation as a rheostat for TCR signaling: from targeted approaches toward global profiling. *Front Immunol*. 2015;6:618.

Cytokine Receptors

Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:362–374.

Leonard WJ, Lin JX, O'Shea JJ. The γc family of cytokines: basic biology to therapeutic ramifications. *Immunity*. 2019;50:832–850.

Taniguchi K, Karin M. NF-kappaB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:309–324.